



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 113412112 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 11

(21) 申请号 201980091722.3

(22) 申请日 2019.12.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113412112 A

(43) 申请公布日 2021.09.17

(30) 优先权数据
62/779,960 2018.12.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.10

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/066414 2019.12.14

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/124060 EN 2020.06.18

(73) 专利权人 贝达医药公司
地址 美国特拉华州

(72) 发明人 张顿 彭继荣
迈克尔·尼古拉斯·格雷科

迈克尔·约翰·科斯坦佐
迈克尔·艾伦·格林

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332
专利代理师 刘明海 胡彬

(51) Int.Cl.
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07F 9/28 (2006.01)

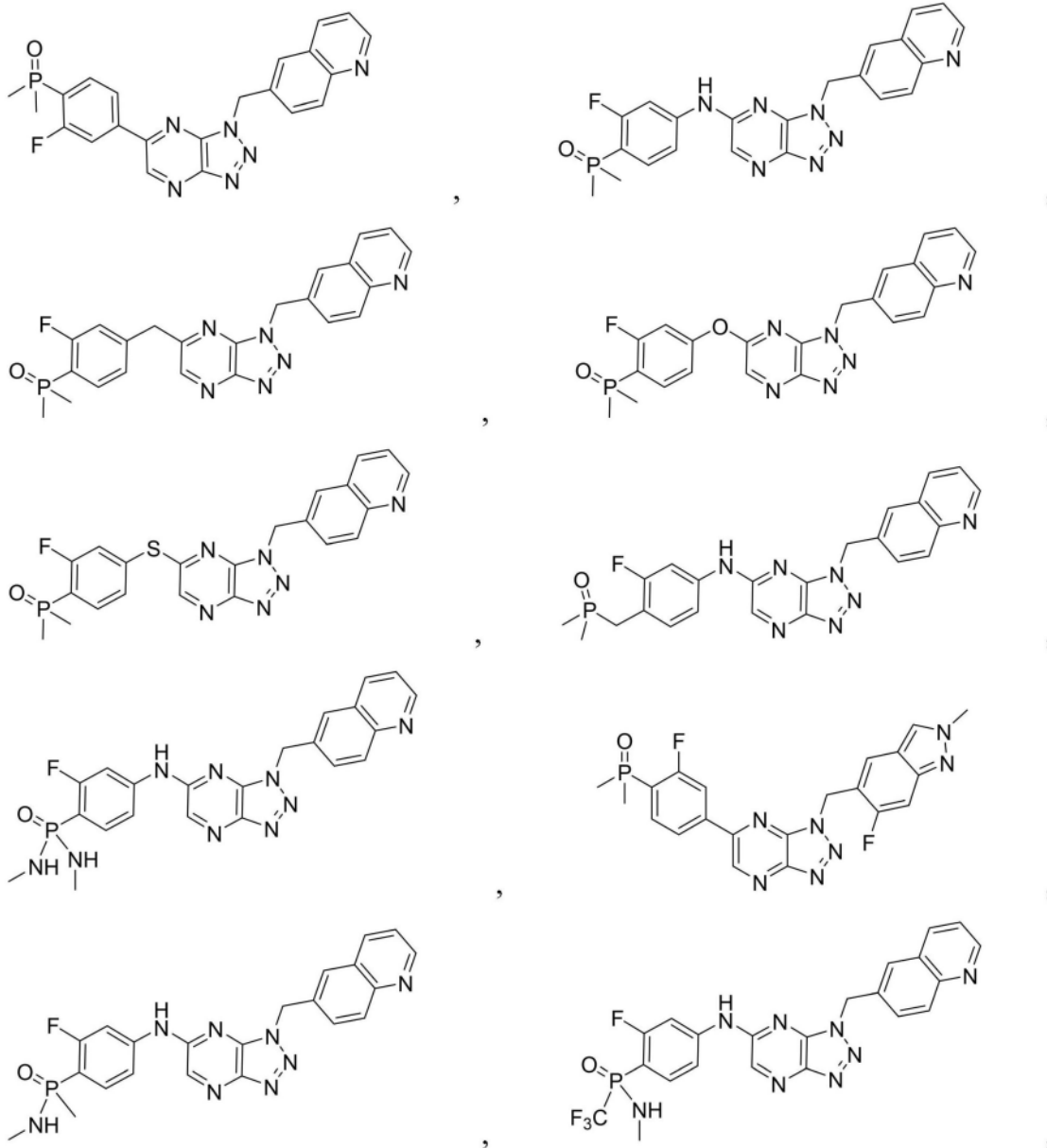
(56) 对比文件
CN 101443331 A, 2009.05.27
CN 101878215 A, 2010.11.03
CN 106928232 A, 2017.07.07
US 2011039856 A1, 2011.02.17
US 2015218171 A1, 2015.08.06
US 2015315210 A1, 2015.11.05
审查员 王建芳

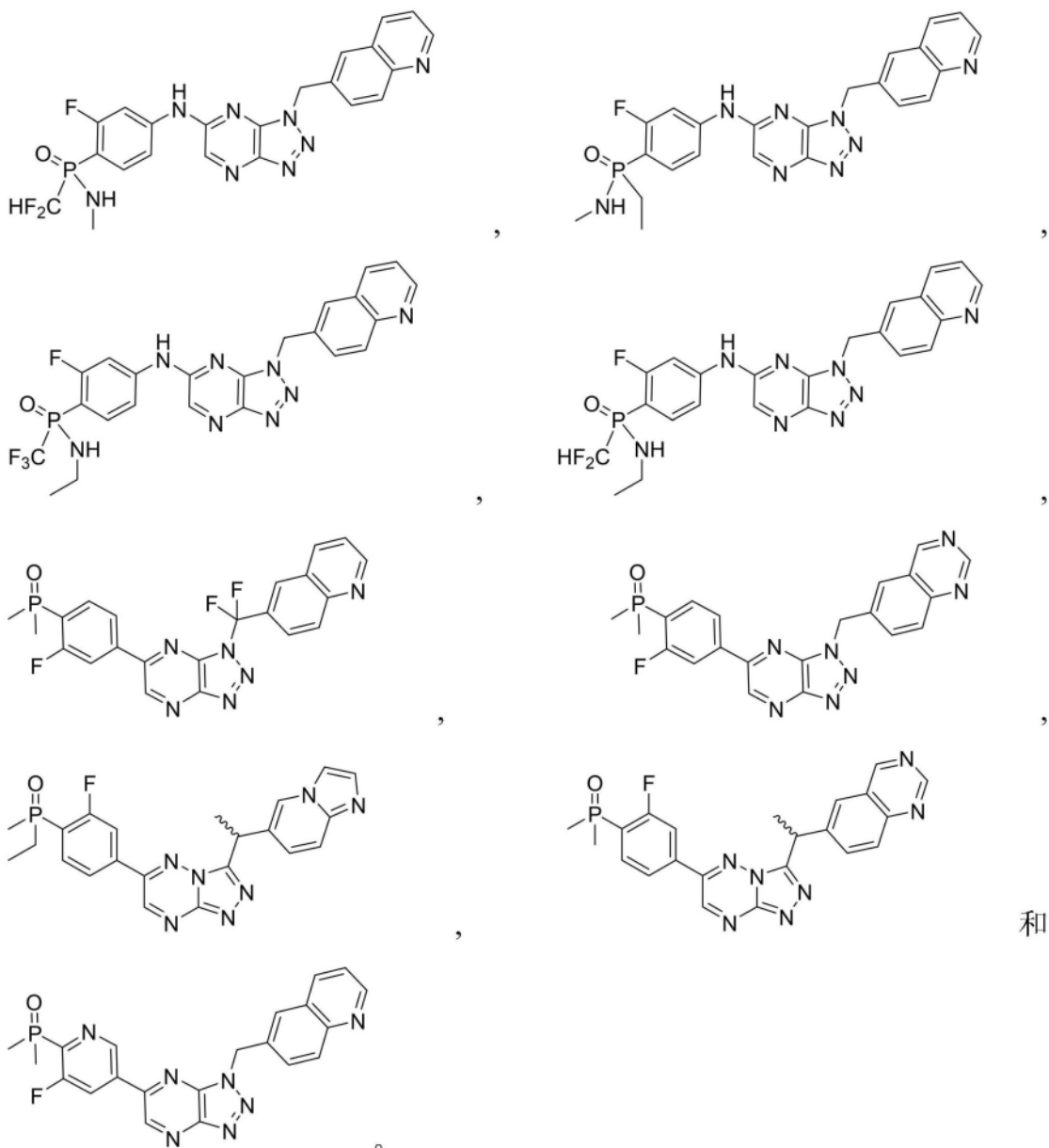
权利要求书3页 说明书59页

(54) 发明名称
作为c-MET抑制剂的有机磷取代化合物及其
治疗用途

(57) 摘要
本公开提供了[1,2,4]三唑并[4,3-b][1,2,4]三嗪,[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪,和[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪衍生物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,作为酪氨酸激酶c-MET抑制剂,其可用作新型抗癌剂和/或抗炎剂。

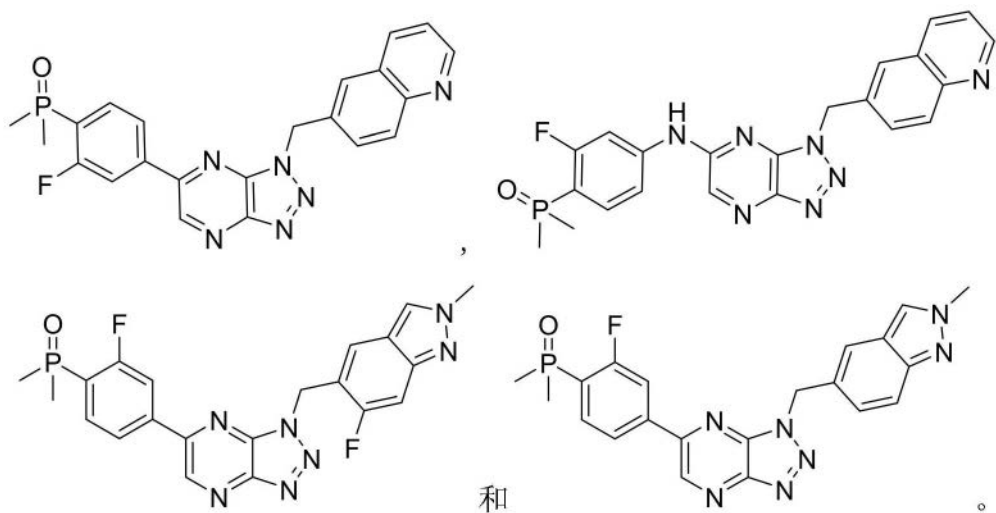
1. 一种化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自由如下组成的组:





和

2. 一种化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自由如下组成的组:



和

3. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,

以及药学上可接受的载体。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗受试者的疾病或病症的药物中的用途。

5. 根据权利要求3所述的药物组合物在制造用于治疗受试者的疾病或病症的药物中的用途。

6. 如权利要求4或5所述的用途, 其中所述疾病或病症与酪氨酸激酶c-MET活性相关。

7. 如权利要求4或5所述的用途, 其中所述疾病或病症选自如下组成的组: 胃癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、食道癌、结直肠癌、卵巢癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肉瘤、骨瘤、神经母细胞瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、造血系统恶性肿瘤、恶性腹水、动脉粥样硬化和肺纤维化。

8. 如权利要求4或5所述的用途, 其中所述疾病或病症是非小细胞肺癌或纤维肉瘤。

作为c-MET抑制剂的有机磷取代化合物及其治疗用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C.§119(e),本申请要求于2018年12月14日提交的美国临时专利申请号62/779,960的优先权,其公开内容通过引用全部并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗或预防通过某些激酶(尤其是受体酪氨酸激酶c-MET)介导的疾病、病症或医学病况的化合物、组合物和方法的领域。所述疾病包括各种癌症。

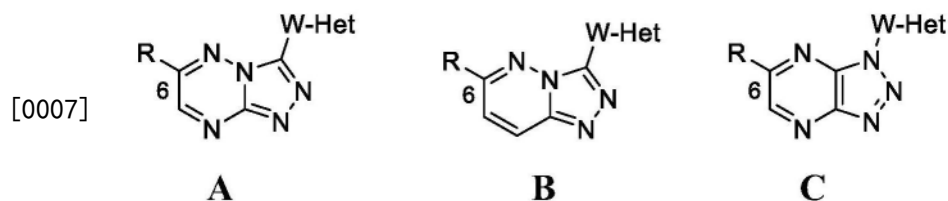
背景技术

[0004] c-MET(间充质-上皮转录因子)是一种独特的受体酪氨酸激酶,作为190kDa跨膜异二聚体原癌基因存在,编码其内源性配体肝细胞生长因子(HGF)的受体。HGF和c-MET之间的结合导致多种细胞过程的激活,例如细胞增殖、存活、形态发生、运动性、侵袭、细胞凋亡和血管生成。失调的c-MET/HGF信号传导与多种恶性肿瘤有关,例如乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、肝细胞癌、黑色素瘤、胰腺癌、食道癌、结直肠癌、卵巢癌、胶质母细胞瘤和各种血癌。因此,靶向c-MET信号通路代表了治疗各种癌症的有希望的靶点,并且仍然需要开发新的c-MET抑制剂作为新型抗癌和/或抗炎剂。c-MET扩增与针对各种表皮生长因子的药物产生获得性耐药有关。本发明的化合物是c-MET激酶的抑制剂,因此代表了治疗各种癌症的潜在治疗剂。

[0005] 最近,有报道称几种类型的苯并稠合三唑衍生物是c-MET抑制剂(例如WO 2011/079804、WO 2007/075567和WO 2010/019899)。目前仍需迫切开发新的c-MET抑制剂作为新的抗癌和/或抗炎剂。

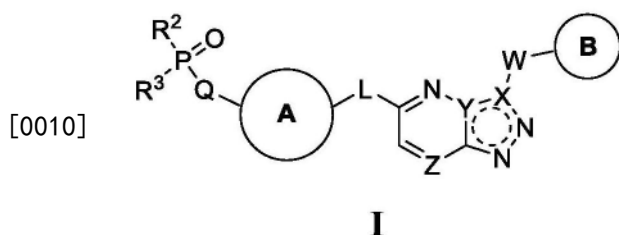
发明内容

[0006] 本发明提供了[1,2,4]三唑并[4,3-b][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、和[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪等的含磷衍生物,其中6-芳基或6-杂芳基部分R含有磷取代基,并且W-Het是连接的稠合双环杂环,如结构A、B和C所示。



[0008] 这些化合物作为c-MET抑制剂是有效的,并且可用于治疗或预防通过某些c-MET信号通路介导的疾病、病症或医学病况,例如各种类型的癌症。

[0009] 本发明的一个方面涉及式I的化合物:



[0011] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,如下文所定义。

[0012] 另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药学上可接受的载体。

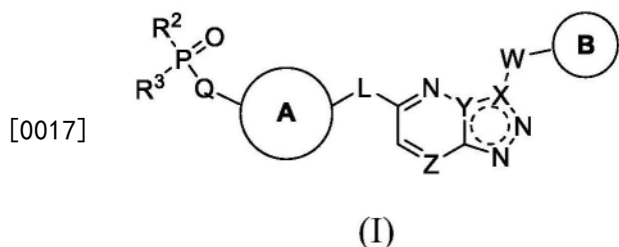
[0013] 另一方面,本发明提供了治疗受试者中与酪氨酸激酶c-MET活性相关的疾病或病症的方法,包括向受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的药物组合物。

[0014] 另一方面,本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗与酪氨酸激酶c-MET活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

[0015] 所述疾病或病症有时优选自由如下组成的组:胃癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、食道癌、结直肠癌、卵巢癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤和其他实体瘤。

具体实施方式

[0016] 一方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0018] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中:

[0019] A为不存在(即直接的化学键)、亚芳基或杂亚芳基,各自任选地被一至四个独立地选自自由如下组成的组的取代基取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、羟基、C₁-C₆酰基、氰基、硝基和NR^cR^d;

[0020] L为不存在(即直接的化学键)、O、S、NR¹、C(O)或C(R^l)₂,其中R^l在每次出现时独立地为氢、卤素或C₁-C₄烷基;

[0021] Q为不存在(即直接的化学键)或C(R^q)₂,其中R^q在每次出现时独立地为氢、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄卤代烷氧基;

[0022] X和Y分别是C或N;

[0023] Z为CR^z或N,其中R^z为氢、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄卤代烷氧基;

[0024] 当X为C且Y为N时,则W为O、NR¹、S或CR⁵R⁶;

[0025] 当X为N时,则W为CR⁵R⁶,

[0026] R^1 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0027] R^2 和 R^3 各自独立地为烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基、 $-OR^4$ 、 $-NR^7R^8$ 或 $-OCH_2(C=O)OR^9$,其中所述烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环基各自任选地被一到五个独立地选自如下组成的组的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、 C_3-C_6 环烷基、3-至10-元杂环基、卤素、氰基、硝基、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$;或者任选地, R^2 和 R^3 与它们所连接的磷原子一起形成4至8元环,其任选地被1至5个独立地选自如下组成的组的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、 C_3-C_6 环烷基、3-至10-元杂环基、卤素、氰基、硝基、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和氧代;

[0028] R^4 在每次出现时独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基或芳基烷基,除了氢以外各自任选地被取代;

[0029] R^5 和 R^6 各自独立地选自H、卤素、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基;或 R^5 和 R^6 一起形成氧代($=O$)或与它们所连接的碳原子形成3-至6-元环,该环任选被1至5个独立地选自如下组成的组的取代基取代:卤素、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

[0030] R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基和5-至10-元杂环基;或者, R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元环,其中所述4-至6-元环可任选地包含一至五个独立地选自如下组成的组的取代基:卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_6-C_{10} 芳基和 $-OR^9$;

[0031] B是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基,各自任选地被一个或多个,有时优选一到五个,有时更优选一到三个独立地选自如下组成的组的取代基取代:卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、3-至10-元杂环基、CN、P($=O$)(R^9)₂、P($=O$)(OR^9)₂、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2NR^aR^b$;

[0032] R^9 在每次出现时独立地为氢、 C_1-C_6 烷基或 C_6-C_{10} 芳基;

[0033] R^{10} 在每次出现时独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基,除了氢以外各自任选地被取代;

[0034] R^{11} 在每次出现时独立地选自如下组成的组: C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基和5-至10-元杂芳基,各自任选地被取代;

[0035] R^{12} 在每次出现时独立地为杂原子、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基;

[0036] 其中,除非特别定义,否则环烷基和杂环基可以任选地稠合到芳环上并且可以任选地被一到五个独立地选自如下组成的组的取代基取代:卤素、氰基、硝基、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)OR^{14}$;

[0037] 其中,除非特别定义,否则任何所述芳基和杂芳基可以任选地被一到五个独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$ 的取代基取代;

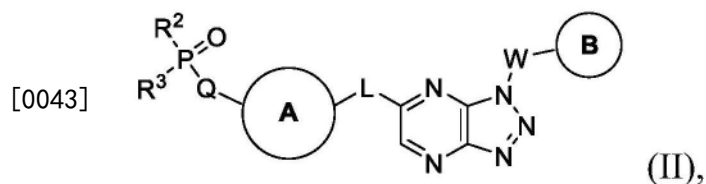
[0038] R^{13} 在每次出现时独立地为氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

[0039] R^{14} 在每次出现时独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0040] R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基和苄基;和

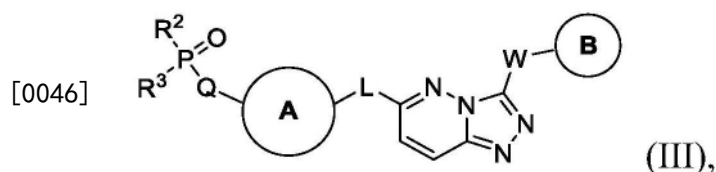
[0041] R^c 和 R^d 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。

[0042] 在一个实施方案中,本发明提供一种式(I)化合物,其中X为N,Y为C,且Z为N,其具有式(II)的结构:



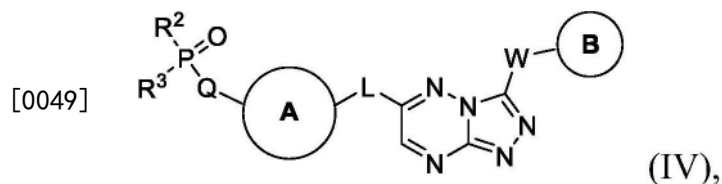
[0044] 或其药学上可接受的盐,溶剂化物或前药。

[0045] 在另一个实施方案中,本发明提供一种式(I)的化合物,其中X为C,Y为N,且Z为CH,其具有式(III)的结构:



[0047] 或其药学上可接受的盐,溶剂化物或前药。

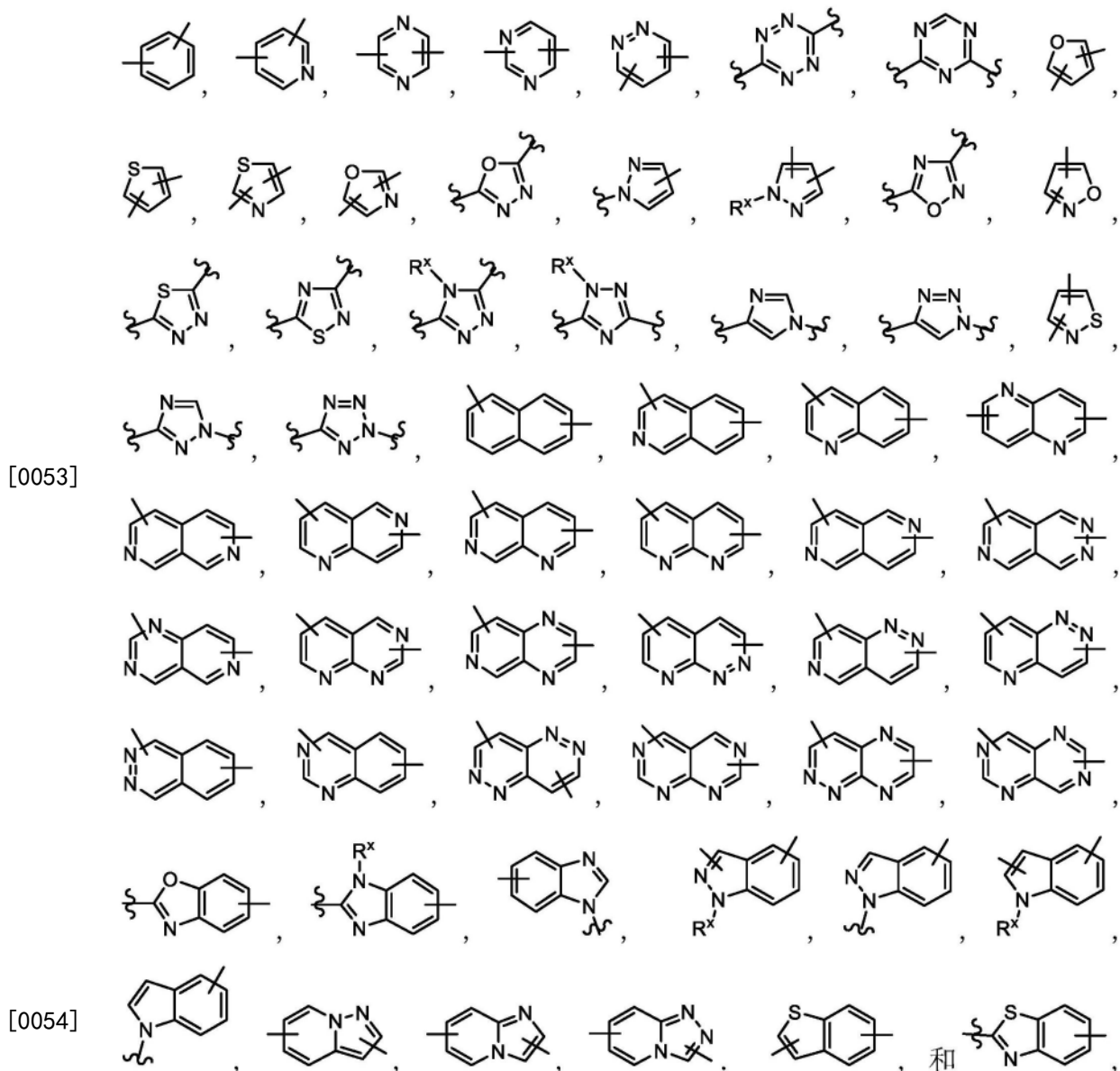
[0048] 在另一个实施方案中,本发明提供一种式(I)的化合物,其中X为C,Y为N,且Z为N,其具有式(IV)的结构:



[0050] 或其药学上可接受的盐,溶剂化物或前药。

[0051] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(I)、(II)、(III)或(IV)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中A是亚芳基或杂亚芳基,各自任选地被一个或多个,有时优选一到四个,有时更优选一到三个独立地选自由如下组成的组的取代基取代:卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0052] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(I)、(II)、(III)或(IV)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中A选自由如下组成的组:



[0055] 各自任选地被一个、两个或三个独立地选自如下组成的组的取代基取代: 卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄卤代烷氧基。

[0056] 在另一个实施方案中, 本发明提供了根据式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中L不存在或为NR¹, 且Q不存在或为C(R^q)₂。

[0057] 在另一个实施方案中, 本发明提供了根据式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中L为不存在, 且Q为C(R^q)₂。

[0058] 在另一个实施方案中, 本发明提供了根据式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中L为NR¹, 且Q为C(R^q)₂。

[0059] 在另一个实施方案中, 本发明提供了根据式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中L为NR¹, 且Q为不存在。

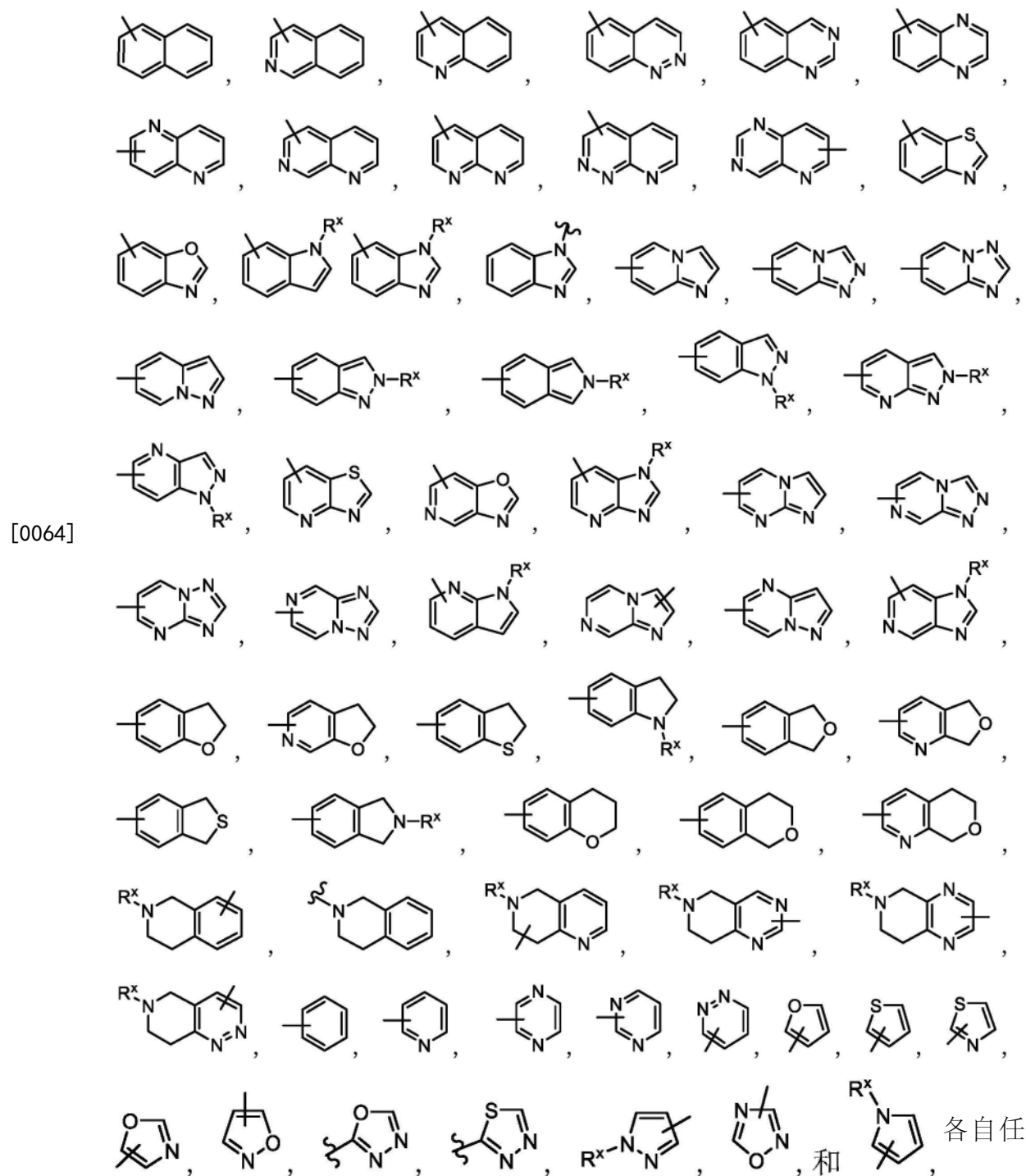
[0060] 在另一个实施方案中, 本发明提供了根据式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中L和Q均为不存在。

[0061] 在另一个实施方案中, 本发明提供了根据式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项的化

合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中A、L和Q都为不存在。

[0062] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(I)、(II)、(III)或(IV)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中B是杂芳基或杂环基,各自任选地被一到三个独立地选自如下组成的组的取代基取代:卤素、CN、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-SO_2NR^aR^b$,其中 R^9 是氢或 C_1-C_6 烷基, R^{10} 是 C_1-C_4 烷基,以及 R^a 和 R^b 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基。

[0063] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(I)、(II)、(III)或(IV)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中B选自由如下组成的组:



选地被一个、两个或三个独立地选自如下组成的组的取代基取代：卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0065] 在另一个实施方案中，本发明提供了根据式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一化合物的，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中W为 $C(R^5R^6)$ ，其中 R^5 和 R^6 各自独立地为H、卤素或 C_1 - C_4 烷基。

[0066] 在另一个实施方案中，本发明提供了根据式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一化合物的，其中 R^2 和 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-OR^4$ 、 $-NR^7R^8$ 和 $-OCH_2(C=O)OR^9$ ，其中所述烷基或环烷基任选地被一至四个、有时优选一至三个、有时更优选一至两个独立地选自如下组成的组的取代基取代： C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基、3-至10-元杂环基、卤素、氰基、硝基、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$ ；并且其中：

[0067] R^4 选自自由如下组成的组：氢、 C_1 - C_6 烷基和苄基；

[0068] R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_6 - C_{10} 芳基；或者， R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元环，其中所述4-至6-元环可任选地包含一至三个独立地选自自由如下组成的组的取代基：卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_6 - C_{10} 芳基和 $-OR^9$ ；

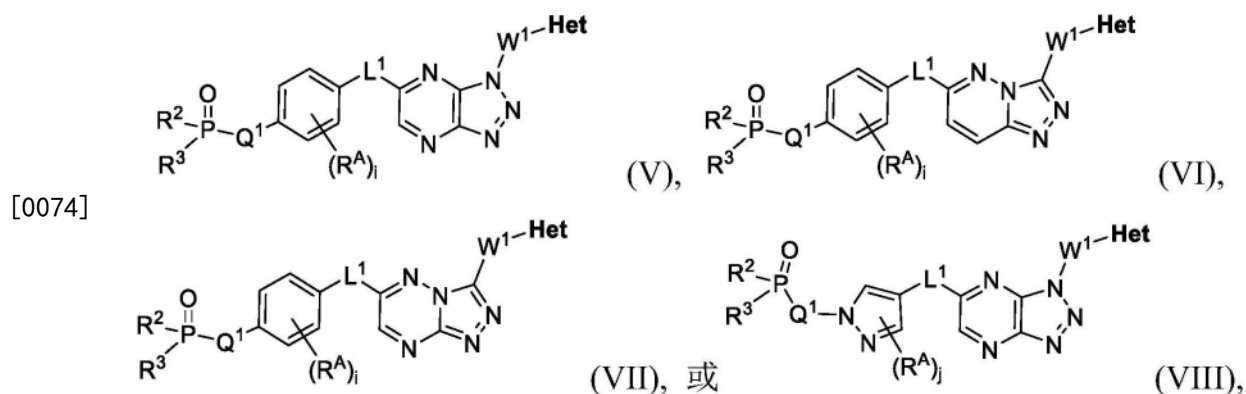
[0069] R^9 在每次出现时独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_6 - C_{10} 芳基；

[0070] R^{10} 在每次出现时独立地选自自由如下组成的组：氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基和5-至10-元杂芳基；

[0071] R^a 和 R^b 各自独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；并且

[0072] R^c 和 R^d 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0073] 在另一个实施方案中，本发明提供了根据式 (V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) 中任一化合物的：



[0075] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中：

[0076] i是1、2、3或4；

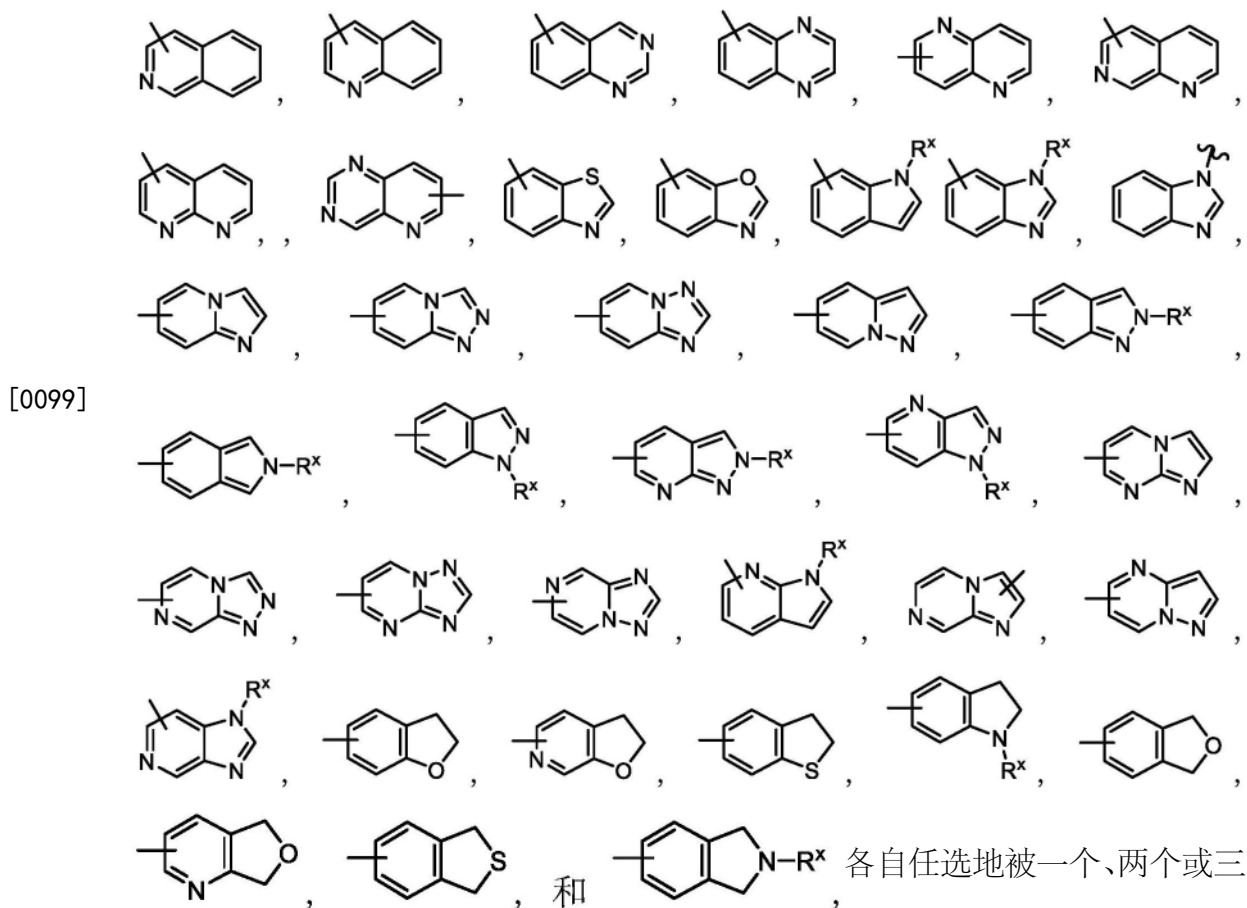
[0077] j是1或2；和

[0078] R^A 在每次出现时独立地选自自由如下组成的组：卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、羟基、 C_1 - C_6 酰基、氰基、硝基和 NR^cR^d ；

[0079] L^1 是一个化学键、O、S、 NR^1 或 $C(R^1)_2$ ，其中 R^1 每次出现时独立地为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基；

[0080] Q^1 是一个化学键或 $C(R^Q)_2$ ，其中 R^Q 每次出现时独立地为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基；

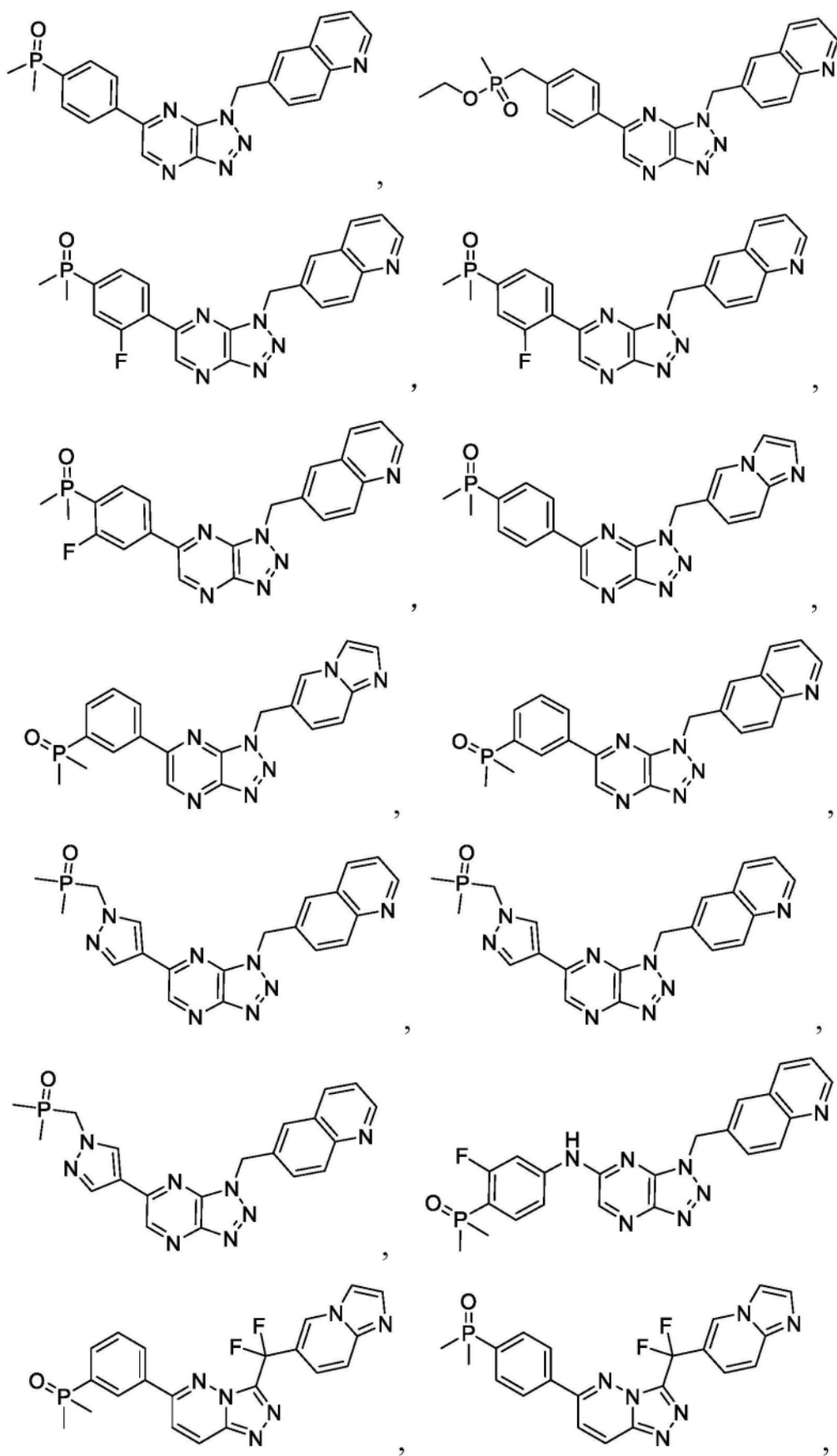
- [0081] R^1 每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基;
- [0082] R^2 和 R^3 各自独立地选自由如下组成的组: C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-NR^7R^8$ 、 OR^4 和 $-OCH_2(C=O)OR^9$,其中所述烷基任选地被一到三个独立地选自由如下组成的组的取代基取代: C_6 - C_{10} 芳基、5-到10-元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基、3-到10-元杂环基、卤素、氰基、硝基、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$;
- [0083] R^4 每次出现时独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或苯基;
- [0084] W^1 是一个化学键或 CR^5R^6 ,其中 R^5 和 R^6 各自独立地为H、卤素或 C_1 - C_4 烷基,或 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被取代的3-至6-元环;
- [0085] R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基和5-至10-元杂环基;或者, R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元环,其中所述4-至6-元环可任选地包含一至三个独立地选自由如下组成的组的取代基:卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_6 - C_{10} 芳基和 $-OR^9$;
- [0086] “Het”是杂芳基或杂环基,各自任选地被一到四个独立地选自由如下组成的组的取代基取代:卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、3-至10-元杂环基和CN;
- [0087] R^9 在每次出现时独立地为H或 C_{1-6} 烷基;
- [0088] R^{10} 在每次出现时独立地为H或 C_{1-6} 烷基;
- [0089] R^{13} 在每次出现时独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;
- [0090] R^{14} 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基;
- [0091] R^a 和 R^b 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基和苄基;和
- [0092] R^c 和 R^d 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。
- [0093] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(V)、(VI)、(VII)或(VIII)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L^1 为不存在或为 NR^1 ,且 Q^1 为不存在或为 $C(R^9)_2$ 。
- [0094] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(V)、(VI)、(VII)或(VIII)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L^1 为不存在,且 Q^1 为 $C(R^9)_2$ 。
- [0095] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(V)、(VI)、(VII)或(VIII)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L^1 为 NR^1 ,且 Q^1 为 $C(R^9)_2$ 。
- [0096] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(V)、(VI)、(VII)或(VIII)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L^1 为 NR^1 ,且 Q^1 为不存在。
- [0097] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(V)、(VI)、(VII)或(VIII)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L^1 和 Q^1 均为不存在。
- [0098] 在另一个实施方案中,本发明提供了根据式(V)、(VI)、(VII)或(VIII)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中Het选自由如下组成的组:



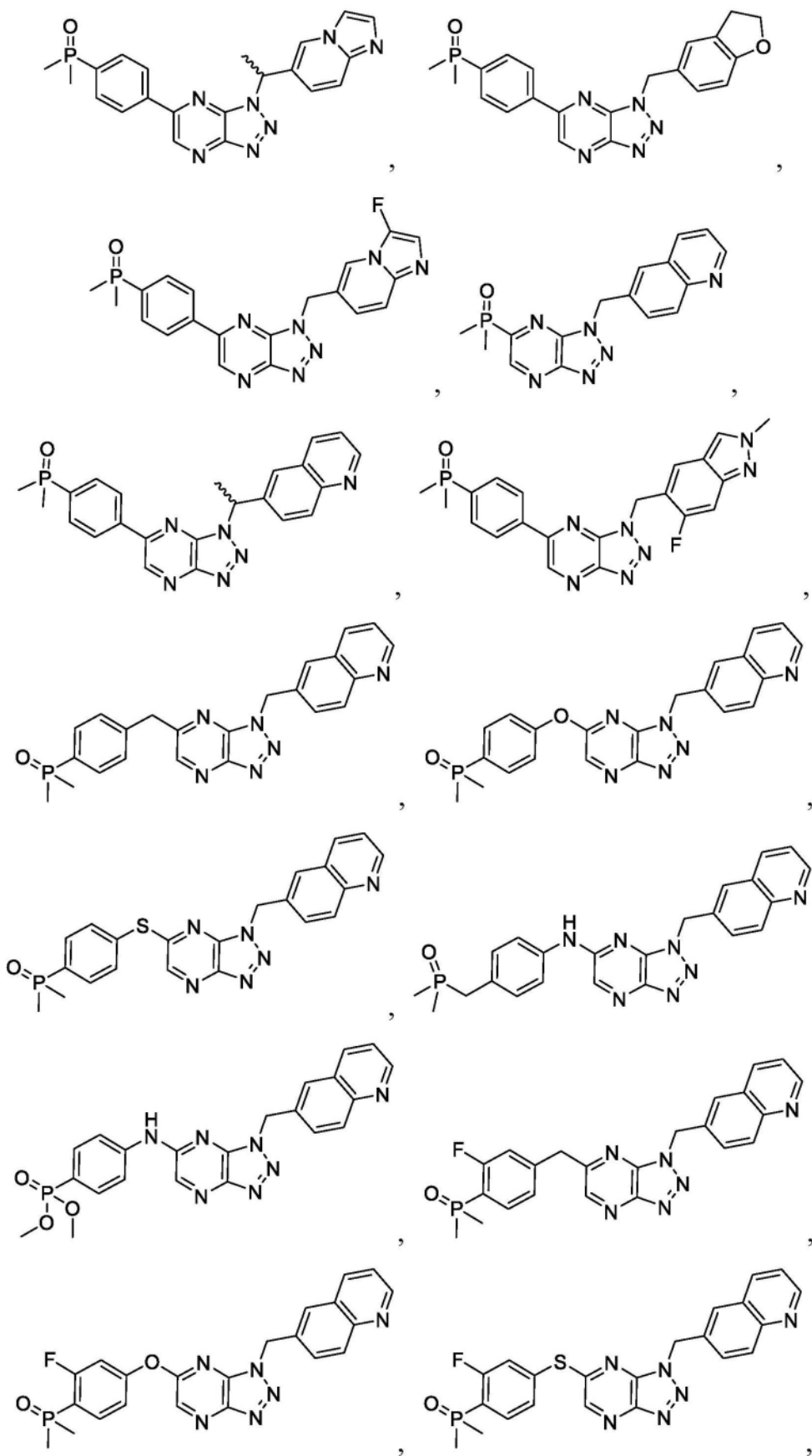
[0100] 在另一个实施方案中, 本发明提供了根据式 (V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中 R^2 和 R^3 独立地选自由如下组成的组: C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-OR^4$ 、 $-NR^7R^8$ 和 $-OCH_2(C=O)OR^9$, 其中所述烷基或环烷基任选地被一至四个独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基和 C_3 - C_6 环烷基的取代基取代; 其中 R^4 为氢或 C_1 - C_6 烷基, R^7 和 R^8 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基, R^9 为 C_1 - C_4 烷基。

[0101] 在另一个实施方案中, 本发明提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 选自由如下组成的组 (化合物表1):

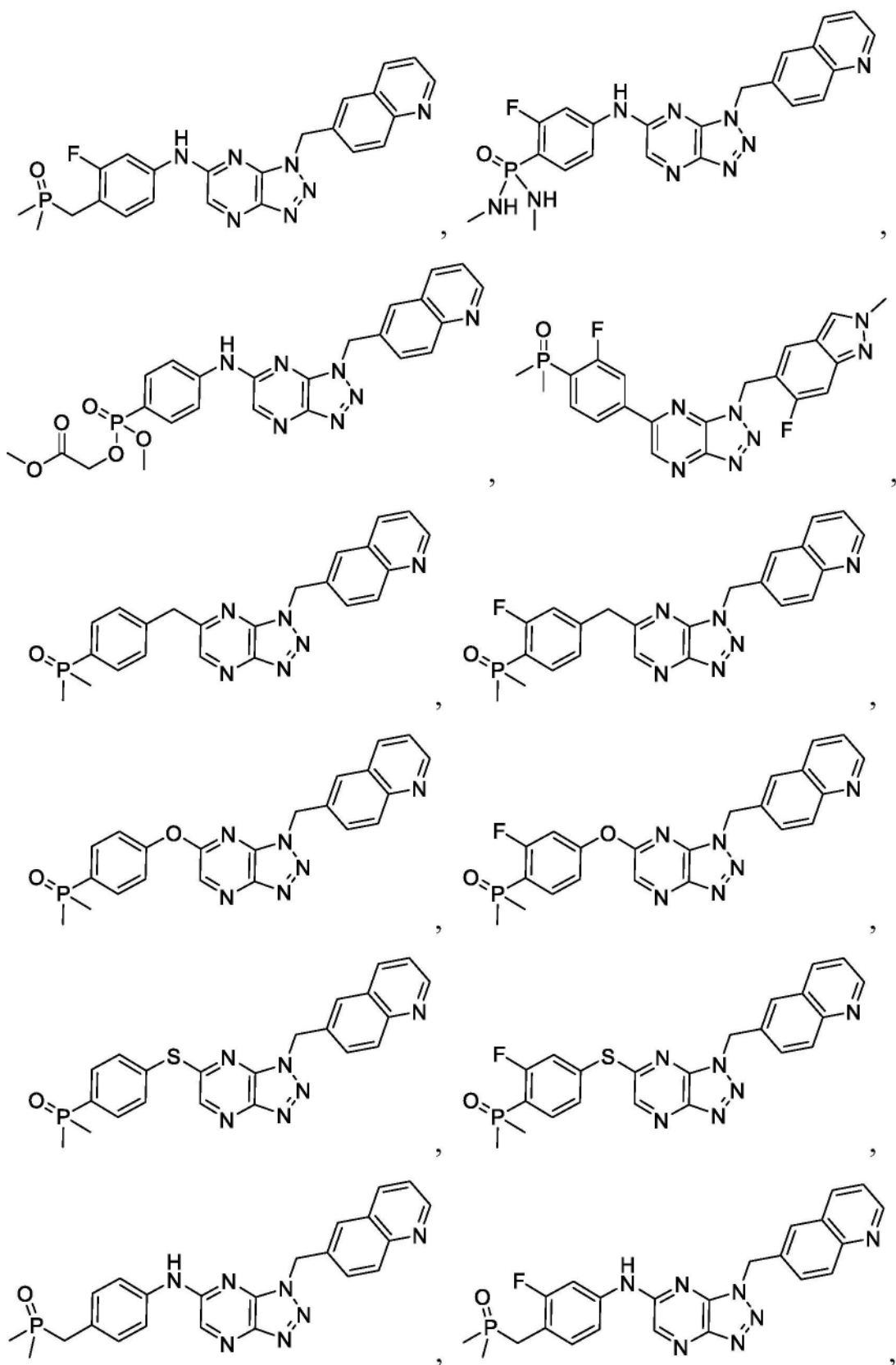
[0102]



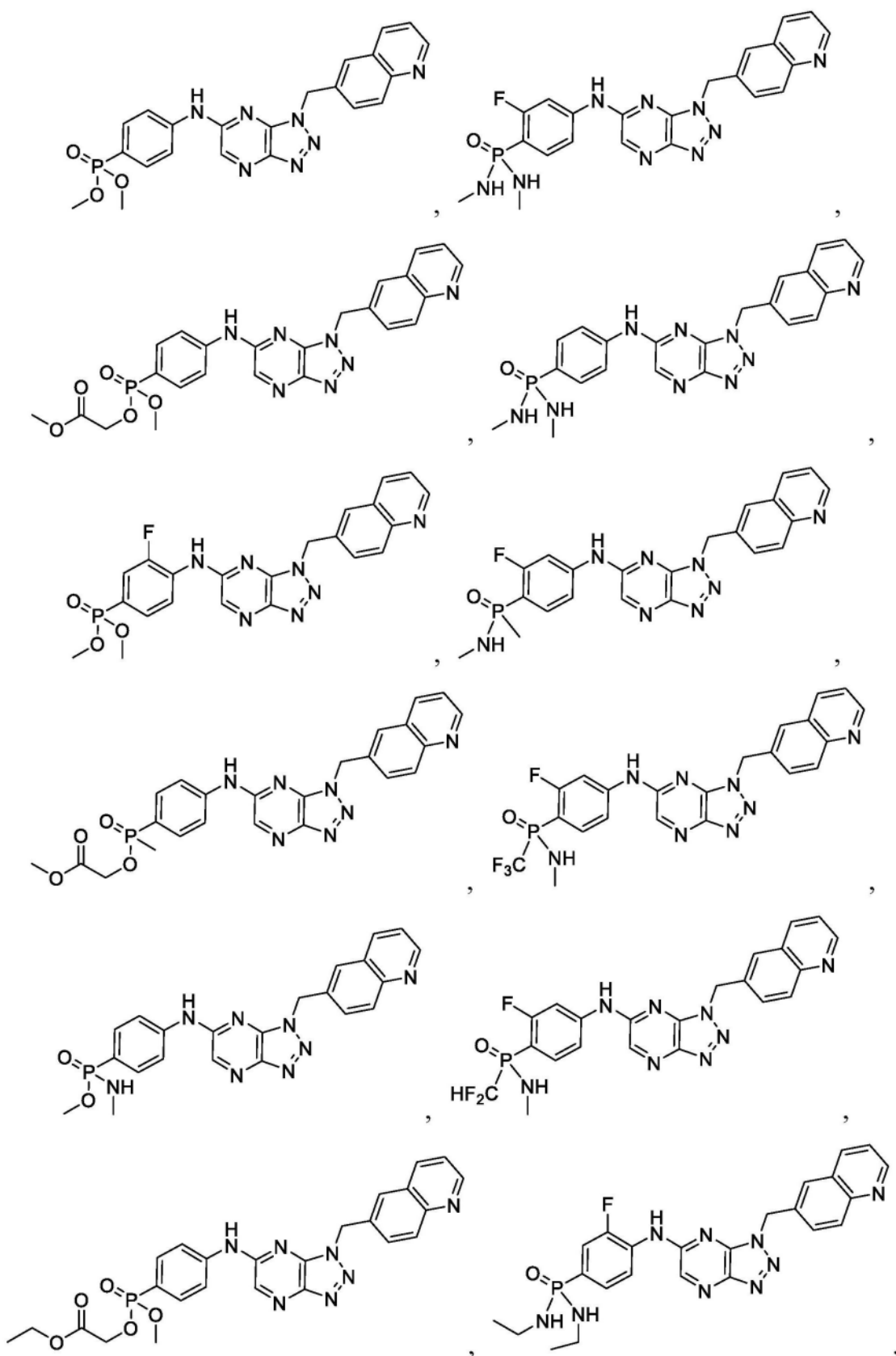
[0103]



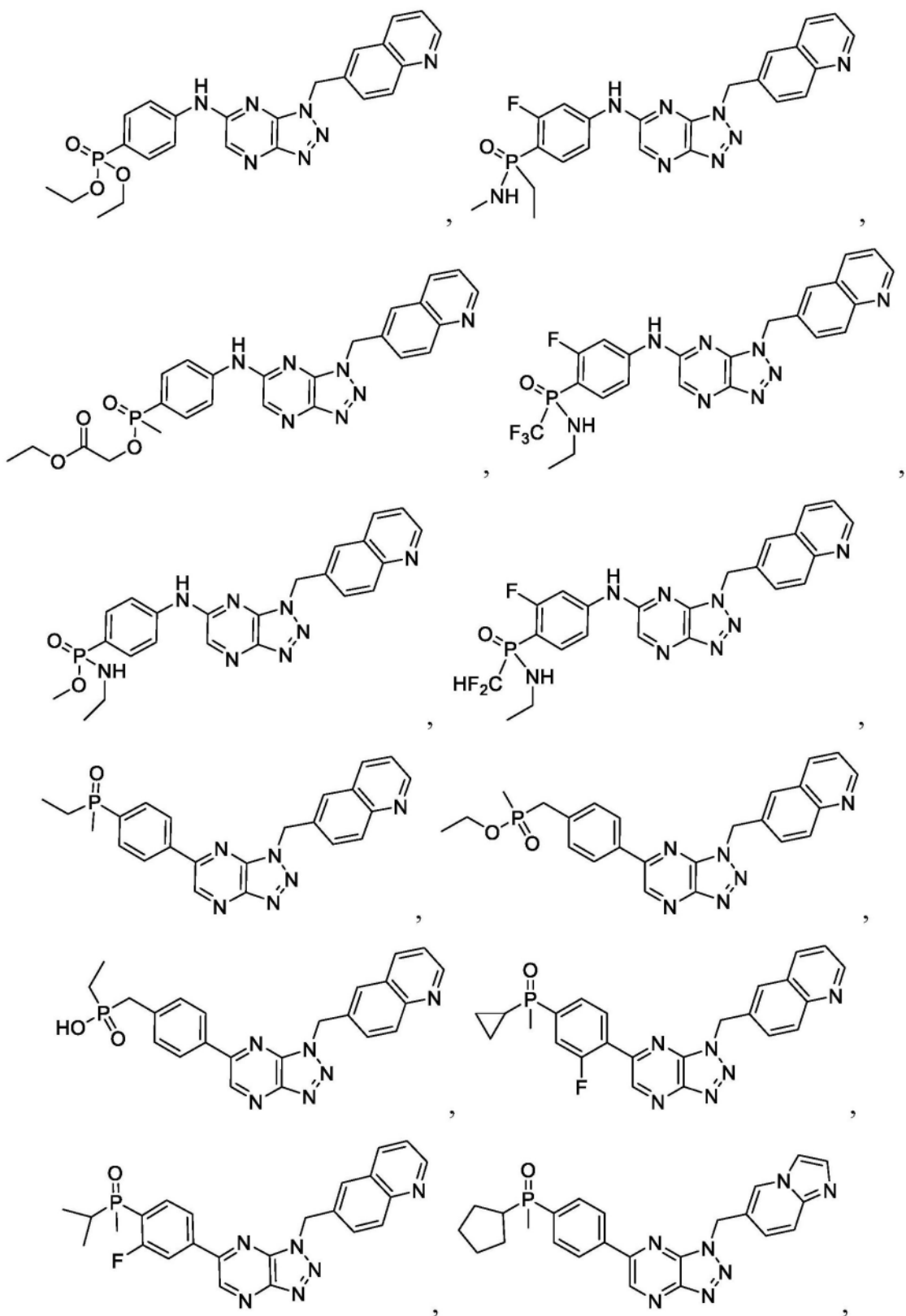
[0104]



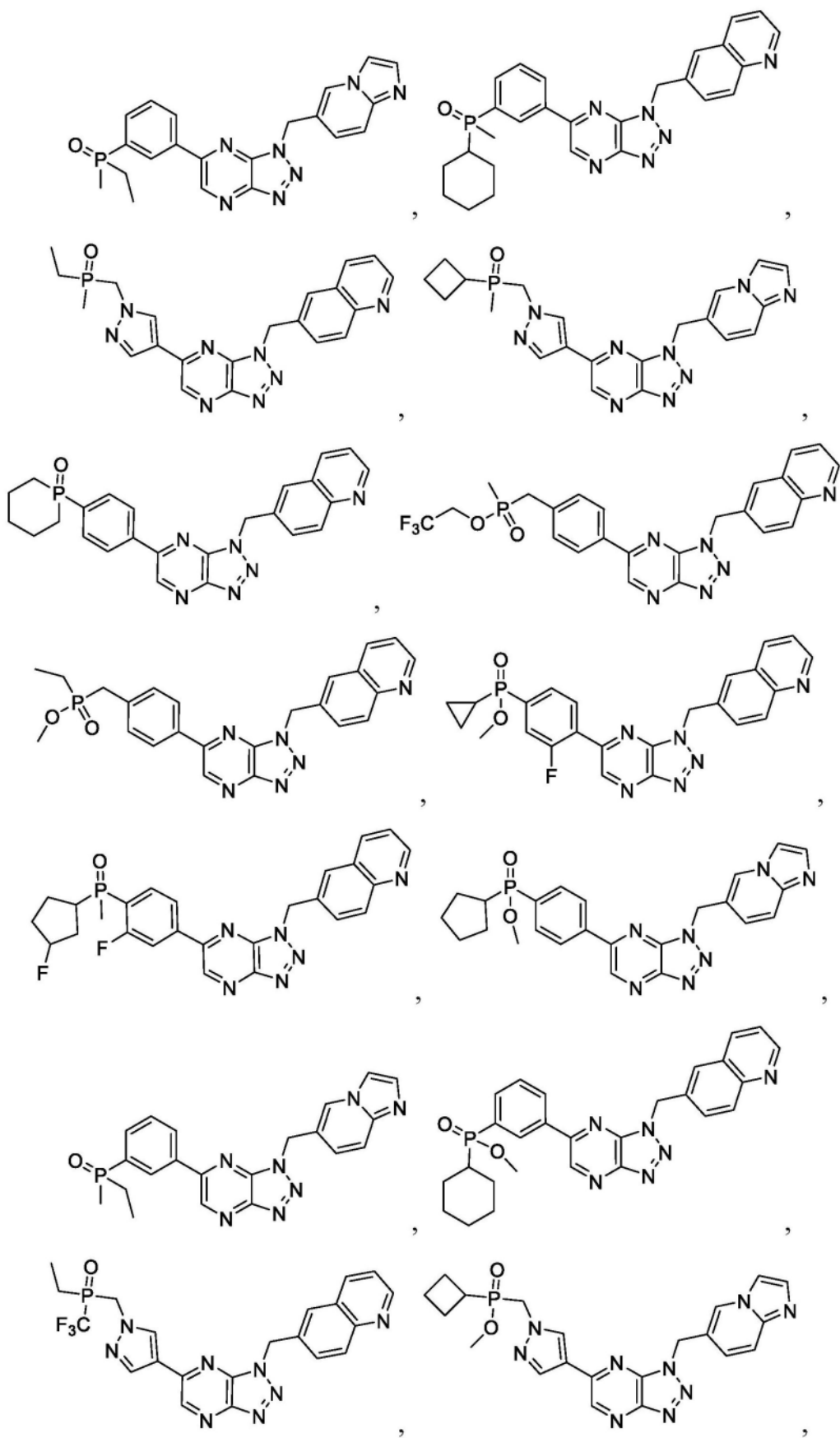
[0105]

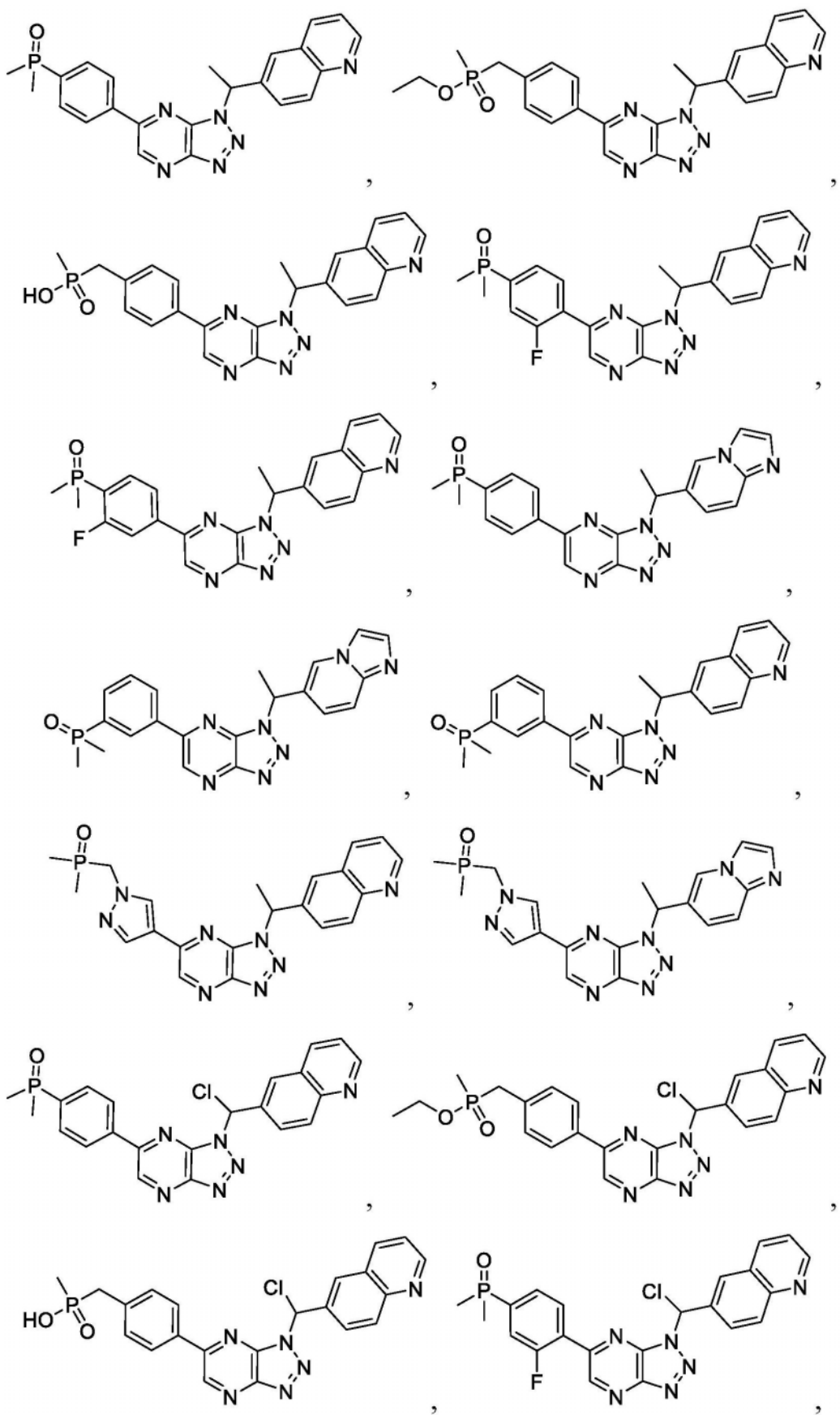


[0106]

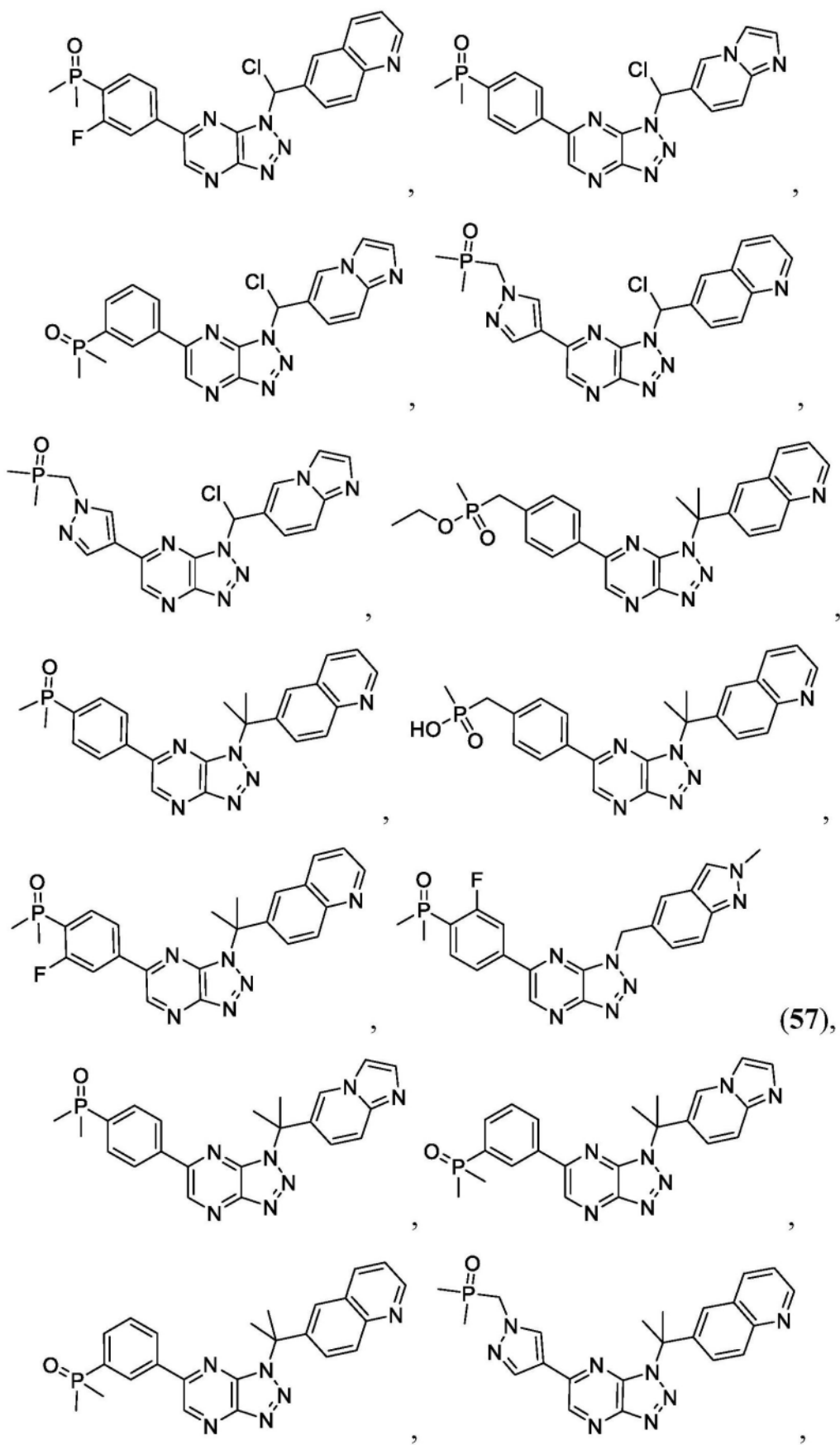


[0107]

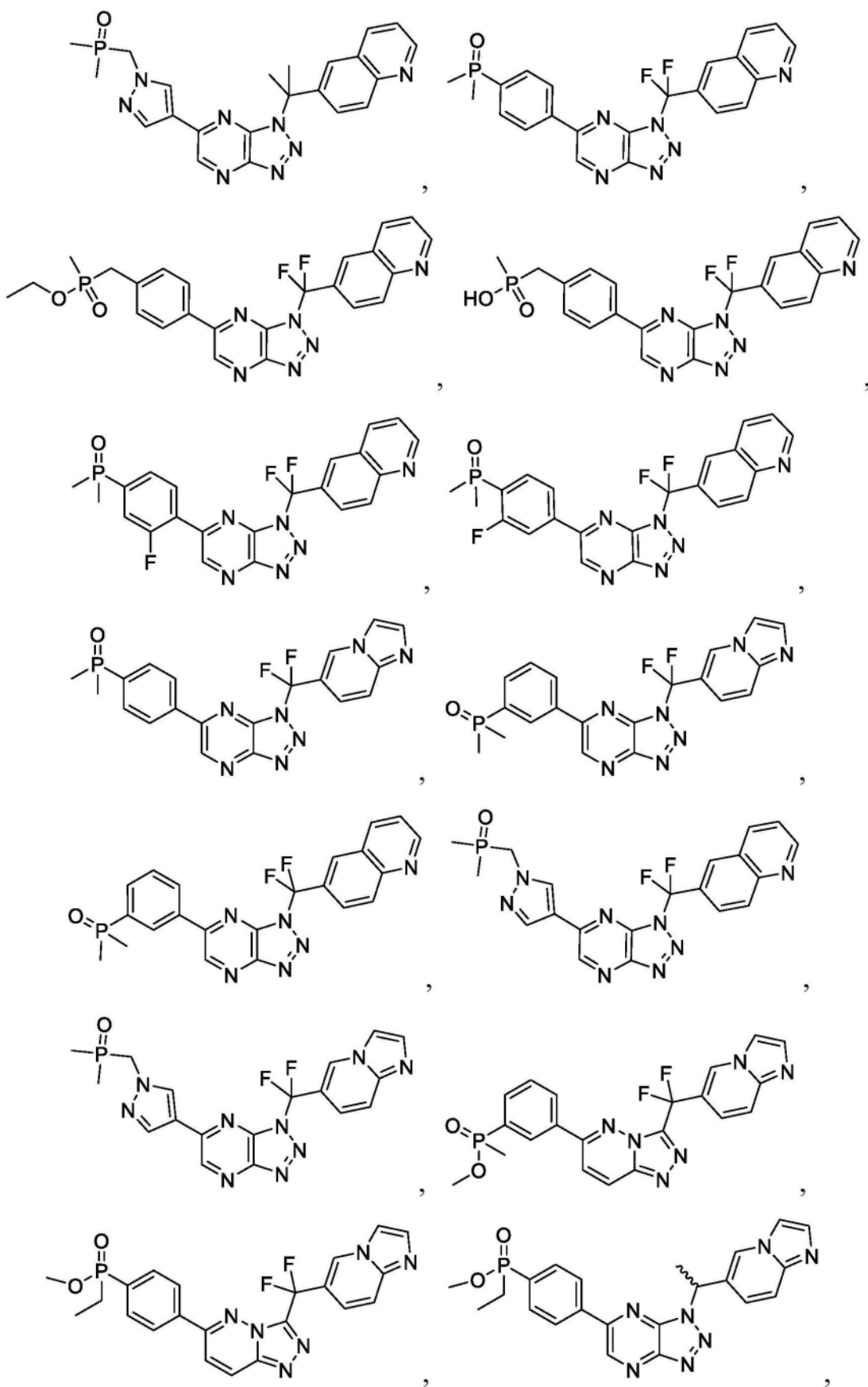


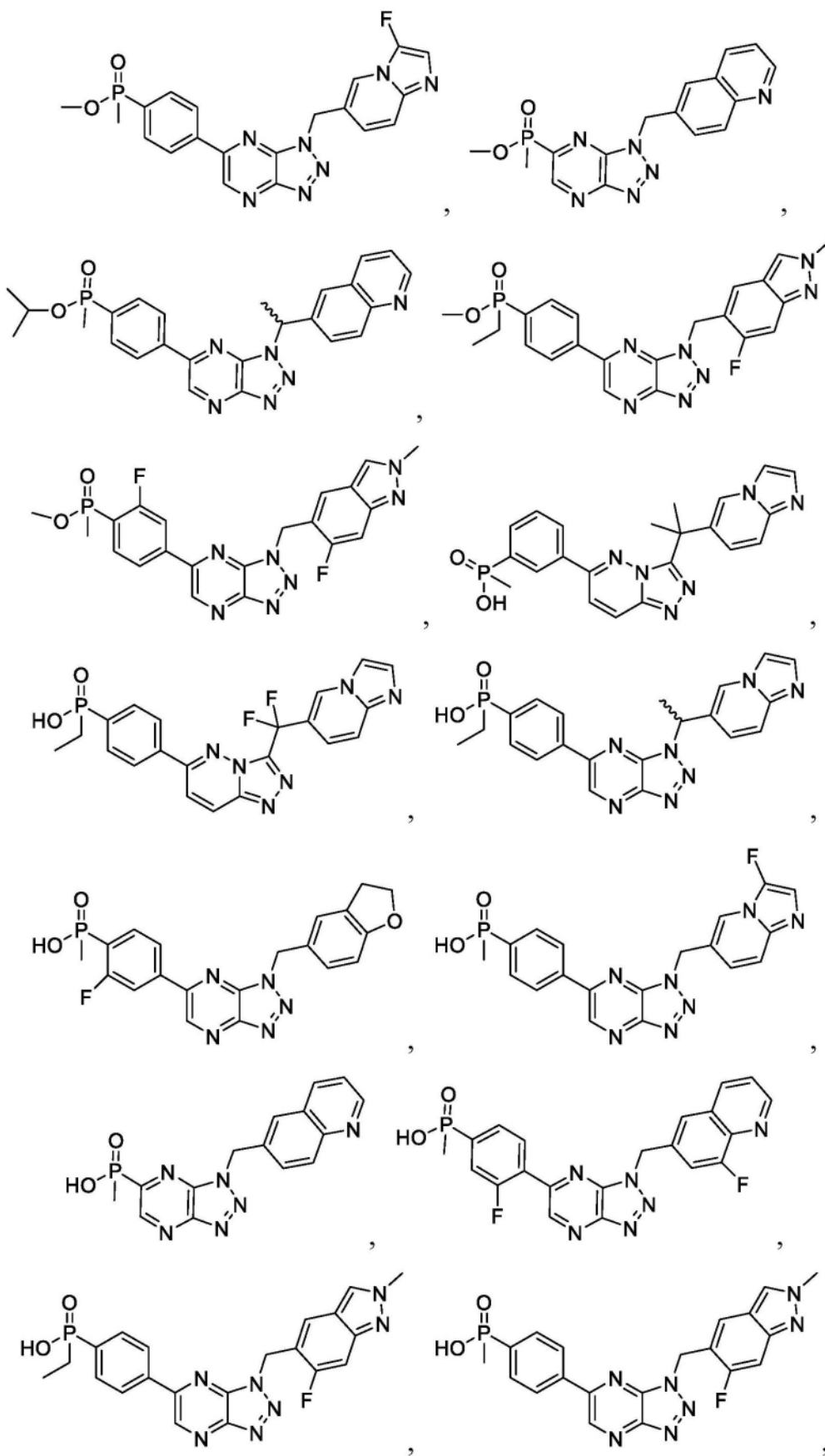


[0109]

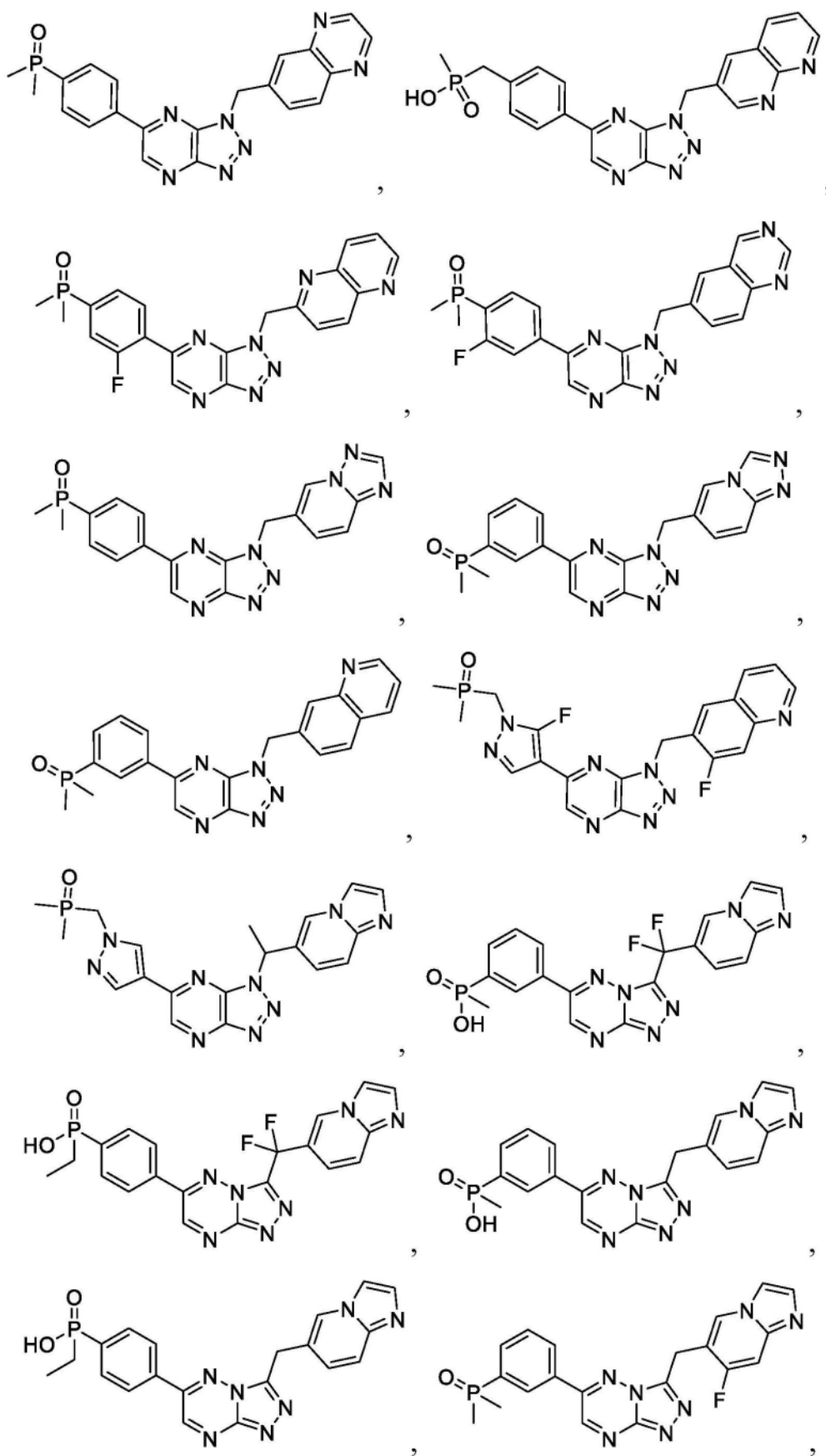


[0110]

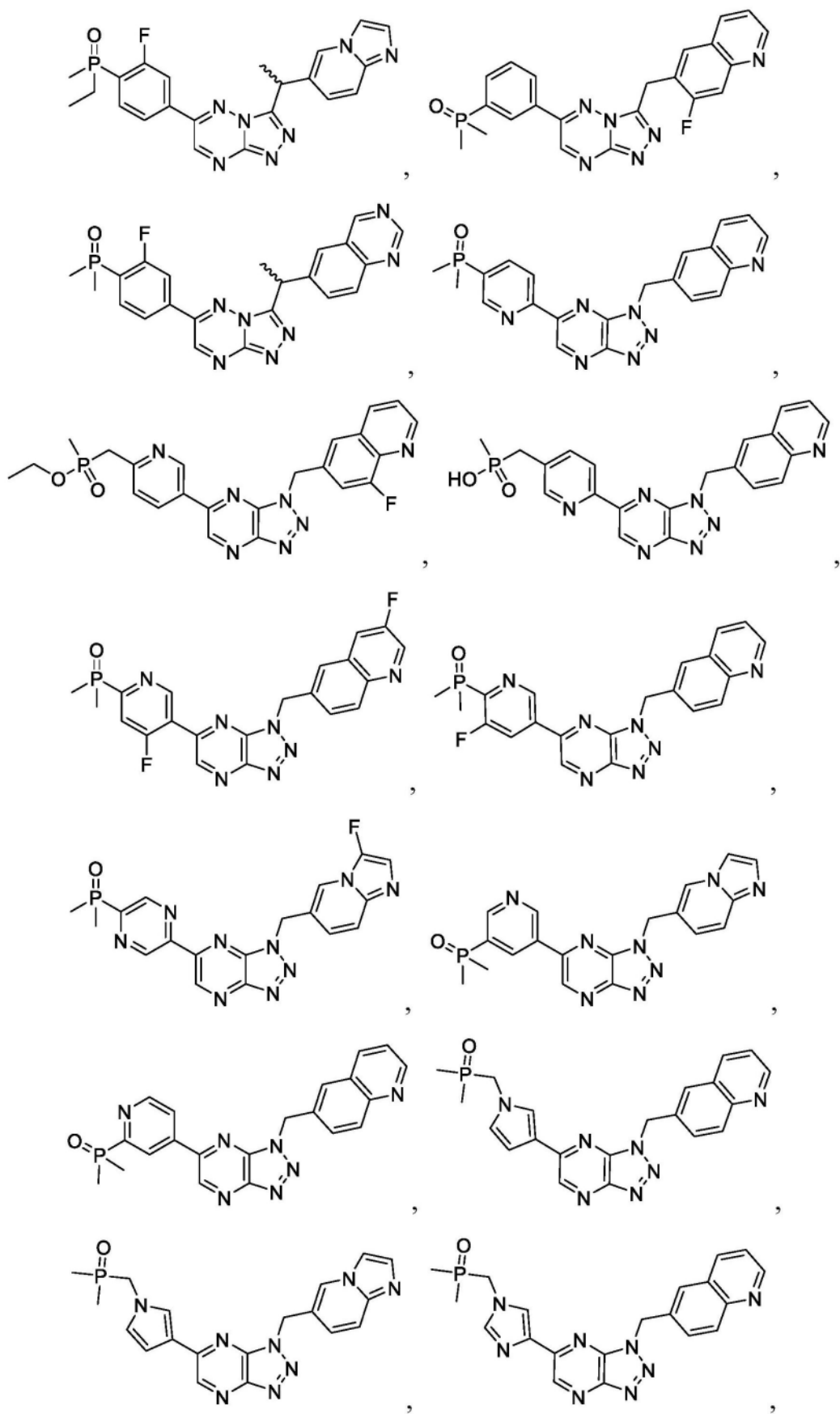


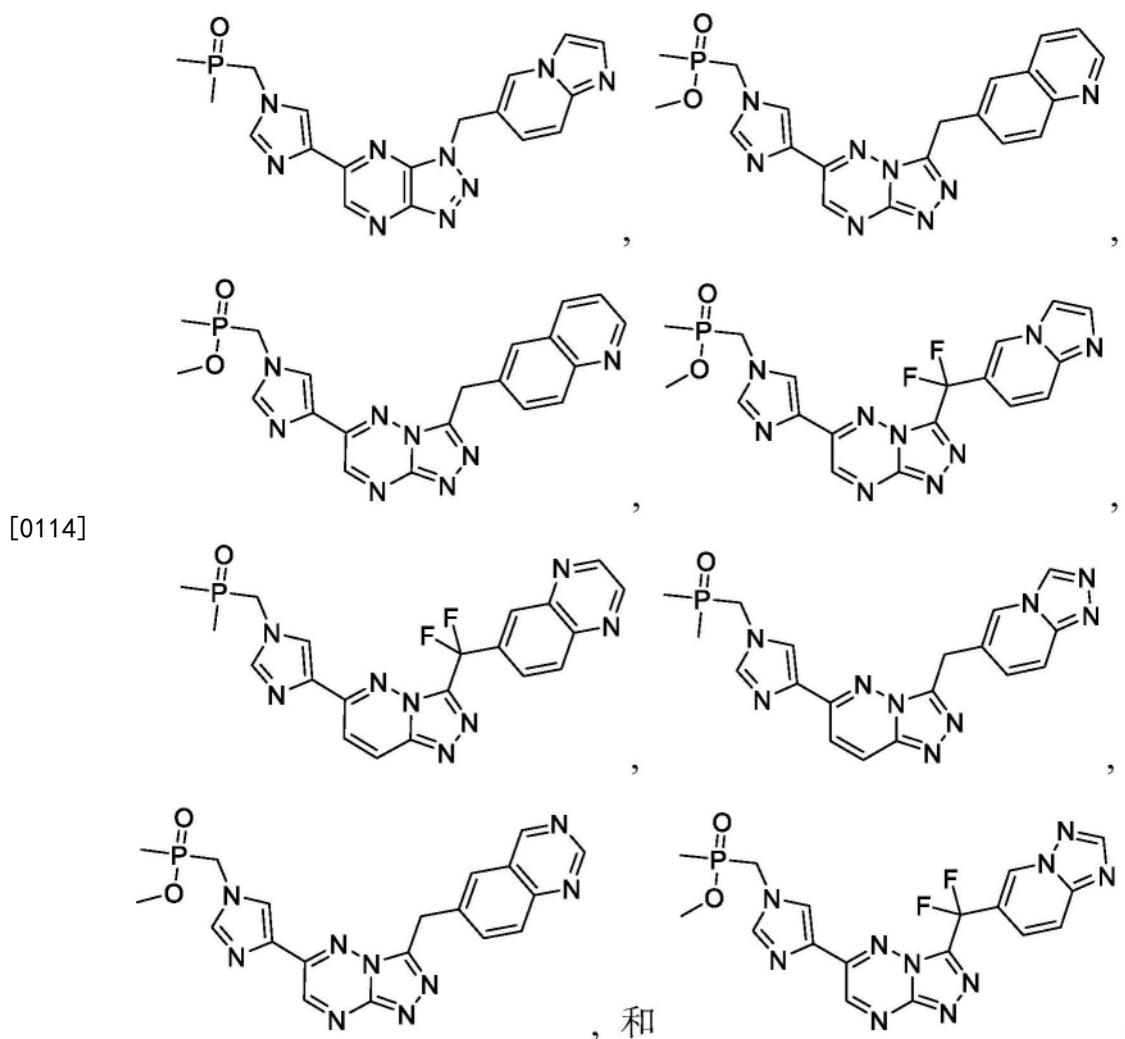


[0112]



[0113]





[0115] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含根据本文所述的任何实施方案的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药学上可接受的载体。

[0116] 在另一方面,本发明提供了治疗受试者的疾病或病症的方法,包括向受试者施用治疗有效量的根据本文所述的任何实施方案的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0117] 在另一方面,本发明提供了治疗受试者的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的化合物,包括向受试者施用包含根据本文所述的任何实施方案的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0118] 在优选的实施方案中,疾病或病症与酪氨酸激酶c-MET活性相关。

[0119] 在一些实施方案中,有时优选,疾病或病症选自自由如下组成的组:胃癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、食道癌、结肠直肠癌、卵巢癌、脑癌(例如胶质母细胞瘤)、肝细胞癌、黑色素瘤、动脉粥样硬化和肺纤维化。

[0120] 在另一方面,本发明提供了根据本文所述的任何实施方案的式(I)至(VIII)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗与酪氨酸激酶c-MET活性相关的疾病或病症的药物中的用途,所述疾病或病症有时优选选自自由如下组成的

组：胃癌、肺癌（例如非小细胞肺癌）、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、食道癌、结直肠癌、卵巢癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤和其他实体瘤，如肉瘤、纤维肉瘤、骨瘤、神经母细胞瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、造血系统恶性肿瘤、恶性腹水等。

[0121] 在一些实施方案中，根据本文所述的任何实施方案的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) 的化合物，及其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或其药物组合物，还可用于治疗、延迟或预防疾病或病症的进展或发作，例如心血管疾病、免疫学病症、自身免疫病症、眼部病症、癌症或癌症转移，例如晚期非小细胞肺癌及其转移。

[0122] 在一些实施方案中，有时优选，根据本文所述的任何实施方案的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) 的化合物，和其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或其药物组合物，可用于与一种或多种额外活性剂的施用组合治疗疾病或病症，例如，细胞毒剂、化疗剂、肽、抗体、抗原、佐剂等，特别是抗癌药物，例如检查点抑制剂、CTLA-4、LAG-3 和 PD-1 通路拮抗剂、表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂、血管内皮生长因子 (VEGF) 受体抑制剂、烷化剂、抗肿瘤抗生素、类视色素和免疫调节剂等。

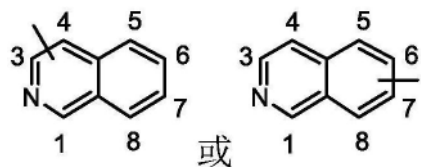
[0123] 在另一方面，本发明提供了根据本文所述的任何实施方案的式 (I) 至 (VIII) 中任一个的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药、或其药物组合物用于治疗与酪氨酸激酶 c-MET 活性相关的疾病或病症的用途。

[0124] 本申请中的任何术语，除非特别定义，均采用本领域普通技术人员所理解的普通含义。

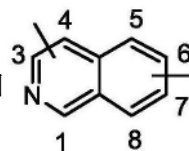
[0125] 如本文所用，单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数参考，除非上下文另有明确规定。

[0126] 除非另有说明，本公开的所有芳基、环烷基、杂芳基和杂环基可按其各自定义中的描述被取代。例如，芳烷基（如苄基）的芳基部分可按术语“芳基”的定义所述进行取代。

[0127] 除非固定在特定位置，否则浮动在取代基环结构任何位置上的单价键表明该取代基可以通过环结构中任何可用的开放位置与分子部分的其余部分连接，但不局限于该键所浮动的特定环结构，只要不违反基本的成键原则，形成稳定的化合物即可。例如，由



表示的异喹啉基是等价的，并且两者都表示位置1、3、4、5、6、7和8中的任一个可以连接到分子部分的其余部分。类似地，由



喹啉基可以通过1、3、4、5、6、7和8中两个位置的任意组合连接到分子部分的其余部分。

[0128] “烷氧基”是指基团 -OR，其中R是本文定义的烷基。代表性实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、3-甲基己氧基等。

[0129] “烷基”是指由直链或支链饱和碳氢化合物通过从其中一个饱和碳原子中去除一个氢而得到的基团。烷基优选含有1至10个碳原子，有时优选1至6个碳原子（“低级烷基”），有时甚至更优选1至4个碳原子。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙

基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、3-甲基庚基等。

[0130] “氨基”是指 NH_2 基团。

[0131] “芳基”是指具有6至14个环碳原子的单环、双环或多环芳族基团,其通过从相应的芳族碳环化合物去除氢原子而形成。单环芳基是芳族的,而多环芳基可以是部分饱和的,只要化合价(自由基)位于芳环上即可。代表性实例包括苯基、萘基、茚满基等。芳基可以被取代或未被取代。当被取代时,除非特别定义,否则取代基优选是一个或多个,例如一到五个,有时优选一到三个,独立地选自如下组成的组的基团:烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和 $\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ 。

[0132] 本文所用的术语“氰基”是指 -CN 。

[0133] 本文所用的术语“环烷基”是指通过从饱和碳环中去除一个氢原子而从单环饱和碳环中衍生出来的基团,优选具有三至八个,更优选三至六个碳原子。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。

[0134] 本文所用的术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0135] 本文所用的术语“卤代烷氧基”是指 -OR ,其中R是含有1至10个碳的卤代烷基,有时优选1至6个碳,有时更优选1至4个碳。

[0136] 本文所用的术语“卤代烷基”是指被至少一个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$,有时优选 $\text{C}_1\text{-C}_6$,有时更优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的烷基。卤代烷基可以是一个所有氢原子都被卤素取代的烷基。卤代烷基的代表性例子包括但不限于:三氟甲基、氟甲基、二氟甲基、溴甲基、1-氯乙基、全氯乙基和2,2,2-三氟乙基等。

[0137] 本文所用的术语“杂芳基”是指5-至14-元单环、双环或三环,有时优选5至10元单环或双环芳族基团,在芳环中包含一个或多个,优选1至4个,有时优选1至3个独立地选自氮(N)、氧(O)和硫(S)的杂原子。正如本领域技术人员所熟知的,杂芳基环的芳香性比其全碳对应物的芳香性小。因此,就本发明而言,杂芳基只需要具有一定程度的芳族特征。杂芳基的示例性实施例包括但不限于吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、三嗪基、苯并异噻唑基、1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶基、异吡啶基、吡啶啉基、异吡啶啉基、苯并咪唑基、苯并二氧杂环戊烯-4-基、苯并呋喃基、噌啉基、吡啶啉基、萘啶-3-基、酞嗪-3-基、酞嗪-4-基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉啉基、四唑基、酞酰亚胺基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、2,3,3a,7a-四氢-1H-异吡啶基、吡咯并[3,2c]吡啶基、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基。杂芳基可以是被取代的或未取代的。当被取代时,除非特别地定义,取代基可以优选是一个或多个独立地选自以下组成的组的基团: $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂环基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 环烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷硫基和 $\text{-NR}^9\text{R}^{10}$,其中 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 C(O)-R^{11} ,其中 R^{11} 为任选地被一个或多个卤素取代的氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

[0138] 本文所用的术语“杂环基”是指3-至14-元单环、双环或多环,有时优选5至10元单环或双环非芳族基团,其在非芳族环中包含一个或多个、优选1至3个独立地选自氮(N)、氧和硫(S、S(O)或S(O)₂)的杂原子。本公开的杂环基可以通过基团中的碳原子或氮原子连接

到母体分子上。杂环基团可以是饱和的或不饱和的,例如,在环中含有一个或多个双键。除非另有说明,否则在化合价规则允许的情况下,该基团的化合价可以位于基团内任何环的任何原子上。特别是,当价位点位于氮原子上时,R_y为不存在。更具体地说,术语杂环烷基包括但不限于,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧代哌啶基、硫代吗啉基、噻吗啉基、全氢氮杂卓基、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑啉基、噁唑啉烷基、异噁唑啉基、噻唑啉基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基等。杂环基的环可以与芳基、杂芳基或环烷基的环稠合。

[0139] 本文所用的术语“羟基”或“氢氧基”是指-OH。

[0140] 本文所用的术语“硝基”是指-NO₂。

[0141] 本文所用的术语“氧代”是指“=O”。

[0142] 当任何基团,例如烷基、烯基、“环烷基”、“芳基”、“杂环基”或“杂芳基”被称为“任选地被取代”时,除非具体定义,否则是指该基团被1至5个,有时优选地是1至3个独立地选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、羟基、氧代、C₁-C₆酰基、氰基、硝基和NR^aR^b (R^a和R^b各自独立地为H或C₁-C₄烷基)等的取代基所取代,条件是这种取代不会违反本领域技术人员已知的常规结合原则。当在一组基团之前使用短语“任选地被取代”时,表示所列基团中的每一个都可以被任选地取代。

[0143] 正如本领域技术人员所理解的那样,当芳基、杂芳基、环烷基、杂环基或类似的基团在两个或多个基团之间时,应解释为具有专有名词“芳基”、“杂芳基”、“环烷基”、“杂环基”或类似的二价基。尽管有时不进行这种区分,例如,“芳基”应解释为“亚芳基”,如本领域技术人员所理解的。

[0144] 术语“任选地被取代”是指取代可能发生也可能不发生,包括发生所述取代的情况和不发生所述取代的情况。本领域普通技术人员将理解,对于任何被描述为包含一个或多个取代基的分子,仅意味着包括空间上实用和/或合成上可行的化合物。除非在本说明书中另有说明,当变量被称为任选地被取代或被一个或多个取代基取代时,应理解为这种取代是通过用一个或多个这种取代基取代与该变量共价结合的氢而发生的。

[0145] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐以纯品形式或以合适的药物组合物的形式施用,可以通过任何可接受的施用方式或用于提供类似效用的药剂来进行。因此,施用方式可以是,例如,口服、鼻腔、肠外(静脉内、肌肉内或皮下)、局部、经皮、阴道内、膀胱内、脑池内或直肠,以固体、半固体、冻干粉或液体剂型,例如,片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊、粉剂、溶液、悬浮液或气雾剂等,优选为适于简单施用精确剂量的单位剂型。

[0146] 所述组合物将包括常规的药物载体、赋形剂和/或稀释剂以及作为活性剂的本公开的化合物,此外,可以包括载体和佐剂等。

[0147] 所述佐剂包括保鲜剂、润湿剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、加香剂、乳化剂和分散剂。防止微生物的作用可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂来保证,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。还可能包括等渗剂,例如糖类、氯化钠等。通过使用延迟吸收剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物形式的吸收时间。

[0148] 如果需要,本公开的化合物的药物组合物还可以含有少量的辅助物质,如润湿剂

或乳化剂、pH缓冲剂、抗氧化剂等,例如,柠檬酸、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、丁基羟基甲苯等。

[0149] 制剂的选择取决于多种因素,例如施用方式(例如,对于口服施用,优选片剂、丸剂或胶囊形式的制剂)和药物物质的生物利用度。

[0150] 适用于肠外注射的组合物可包含生理学上可接受的无菌水性溶液或非水性溶液、分散剂、悬浮液或乳液,以及用于重构为无菌可注射溶液或分散剂的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如,可以通过使用诸如卵磷脂的涂层、在分散剂的情况下通过保持所需的颗粒大小以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0151] 一种优选的施用途是口服,使用方便的日剂量方案,所述方案可以根据待治疗疾病的严重程度进行调整。

[0152] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗有效量施用,所述治疗有效量将根据多种因素而变化,包括所使用的特定化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用方式和时间、排泄率、药物组合、特定疾病状态的严重程度以及接受治疗的宿主。然而,所使用的具体剂量可能会有所不同。例如,剂量可取决于多种因素,包括患者的需求、所治疗病症的严重程度和所用化合物的药理活性。确定特定患者的最佳剂量是本领域普通技术人员众所周知的。

[0153] 所述组合物将包括常规药物载体或赋形剂和作为活性剂的本公开的化合物,此外,可以包括其他药物制剂和药剂。本公开中的化合物的组合物可与通常给正在接受癌症治疗的患者使用的抗癌剂和/或其他药剂组合使用,例如手术、放射和/或化疗剂。

[0154] 如果配制成固定剂量,则此类组合产品采用上述剂量范围内的本公开化合物和其批准剂量范围内的其他药物活性剂。当组合制剂不合适时,本公开的化合物可替代地与已知的药学上可接受的药剂顺序使用。

[0155] 本文所述的化合物及其药学上可接受的盐或其他衍生物可以同位素标记的形式存在,其中化合物的一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量不同于通常在自然界发现的原子质量的原子取代。可并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为²H(氘)、³H(氚)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。本发明的同位素标记的化合物,以及其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或其他衍生物,通常可以通过进行以下方案和/或实施例和制备中公开的程序来制备,通过用易于获得的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂。

[0156] 本文公开的方法还包括通过单独或作为药物组合物施用本发明的氘代化合物或其他同位素标记的本发明化合物来治疗疾病的方法。在其中一些情况下,用更重的同位素(例如氘)取代氢原子可以提供某些由于更高的代谢稳定性(例如,增加体内半衰期或减少剂量要求)而产生的治疗优势。此外,某些同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素(例如³H和¹⁴C)的化合物,可用于药物和/或底物组织分布分析,例如正电子发射断层扫描(PET)。氘标记(³H)和碳-14(¹⁴C)同位素因其可检测性而可用于这些实施方案。

[0157] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指任何无毒盐,其在施用于接受者时能够提供本发明的化合物或化合物的前药。所述的盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制

备,或者通过让合适的氮原子与合适的酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、二硫化氢,以及有机酸,例如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、二酒石酸、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸以及相关的无机和有机酸。

[0158] 碱性加成盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中通过让羧基与合适的碱(例如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。药学上可接受的盐的阳离子包括但不限于锂、钠、钾、钙、镁和铝,以及无毒的季胺阳离子,例如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶和N-甲基吗啉。

[0159] 关于合适的药学上可接受的盐的其他信息可以在Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985中找到,该文献通过引用并入本文或S.M.Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci., 1977; 66:1-19, 两者均通过引用并入本文。

[0160] 本文所用的术语“溶剂化物”是指本发明的化合物与一种或多种,优选一到三个有机或无机溶剂分子的物理结合。所述物理结合包括氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够被分离,例如当一种或多种,优选一到三个溶剂分子结合到结晶固体的晶格中。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化方法是本领域公知的。

[0161] “前药”是指在生理条件下可以在体内转化以产生活性母体化合物的化合物,例如通过在血液中水解。常见实例包括但不限于具有带有羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。本发明化合物的酰胺和酯可根据常规方法制备。特别地,在本发明中,还可以通过酰化杂环基环结构中的氨基或氮原子形成前药,该酰基可以在体内水解。所述酰基包括但不限于C₁-C₆酰基,优选C₁-C₄酰基,更优选C₁-C₂(甲酰基或乙酰基)或苯甲酰基。T.Higuchi和V.Stella在A.C.S.Symposium Series第14卷上的“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”以及Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 对原药进行了详尽的讨论,出于所有目的两者都以引用方式并入本文。

[0162] 本文所用的术语“治疗有效量”是指足以显示对患者有意义的益处的每种活性成分的总量。

[0163] 本文所用的术语“药学上可接受的”是指那些化合物、材料、组合物和/或剂型,在合理的医学判断范围内,适合用于与患者的组织接触,没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称,并且对其预期用途有效。

[0164] 术语“患者”或“受试者”包括人和其他哺乳动物,例如狗、猫、马、猴子、黑猩猩等。

[0165] 术语“治疗”通常是指(i)抑制疾病、病症或病况,即阻止其发展;(ii)缓解疾病、病症或病况,即,导致疾病、病症和/或病况的消退。此外,本发明的化合物还可用于其预防作用,即预防可能易患疾病、病症和/或病况但尚未被诊断为患有此疾病、病症或病况的受试者发生此疾病、病症或病况。

[0166] 下面的实施例和方案描述了本文公开的化合物的一般合成步骤。本文公开的化合物及其实施方案的合成不受这些实施例和方案的限制。在以下描述中,本领域普通技术人

员将认识到,可以修改特定反应条件、添加的试剂、溶剂和反应温度以合成落入本公开范围内的特定化合物。除非另有说明,否则以下描述的所有中间体化合物(在下面的这些实施例中描述如何合成这些中间体)都是可商购的化合物。

[0167] 方法

[0168] 化学合成

[0169] 本文所述的化合物和/或其药学上可接受的盐可以通过本领域技术人员公知的方法从市售的原料合成。以下通用合成方案1-11说明了大多数化合物的制备方法。在以下每个方案中,G和G'是相同或不同的离去基团,并且举例说明但不限于卤素、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或三氟甲磺酸盐。此外,试剂、溶剂、温度、催化剂和配体不限于为了说明目的所描述的。为清楚起见,下面列出了在方案使用中的本领域技术人员熟知的某些缩写和首字母缩略词。

[0170] 缩写与首字母缩略词

[0171] 本申请中可能会使用以下缩写词和首字母缩略词:

[0172] aq. = 水溶液;

[0173] B_2pin_2 = 联硼酸频那醇酯;

[0174] $n-Bu_3P$ = 三正丁基磷;

[0175] CAS# = 化学文摘服务社登录号;

[0176] Compd = 化合物;

[0177] d = 天;

[0178] DCM = 二氯甲烷;

[0179] DIEA = DIPEA = N,N-二异丙基乙胺;

[0180] DMF = N,N-二甲基甲酰胺;

[0181] DMSO = 二甲亚砜;

[0182] DMA = N,N-二甲基乙酰胺;

[0183] dppf = 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;

[0184] EtOAc = 乙酸乙酯;

[0185] Ex = 实例;

[0186] FCC = 使用硅胶的快速柱色谱法;

[0187] h = 小时;

[0188] LDA = 二异丙基氨基锂;

[0189] LiHMDS = 双(三甲基硅基)胺基锂 $[LiN(SiMe_3)_2]$;

[0190] MeOH = 甲醇;

[0191] min. = 分钟;

[0192] $Pd_2(dba)_3$ = 三(二亚苄基丙酮)二钯(0);

[0193] $Pd(dppf)Cl_2$ = 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯;

[0194] r. t. = 室温;

[0195] satd. = 饱和溶液;

[0196] TFA = 三氟乙酸;

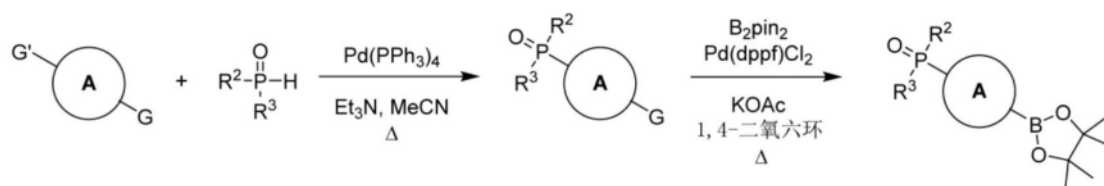
[0197] THF = 四氢呋喃;

[0198] Xantphos=4,5- (双二苯基膦) -9,9-二甲基氧杂蒽 (CAS编号为161265-03-8) ;

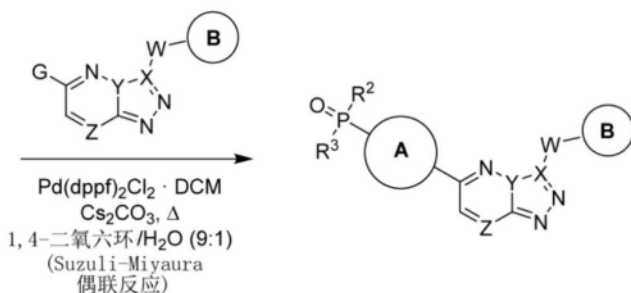
[0199] XtalFluor-E= (二乙氨基) 二氟化硫四氟硼酸盐 (CAS编号为63517-29-3) ;

[0200] 一般合成方案

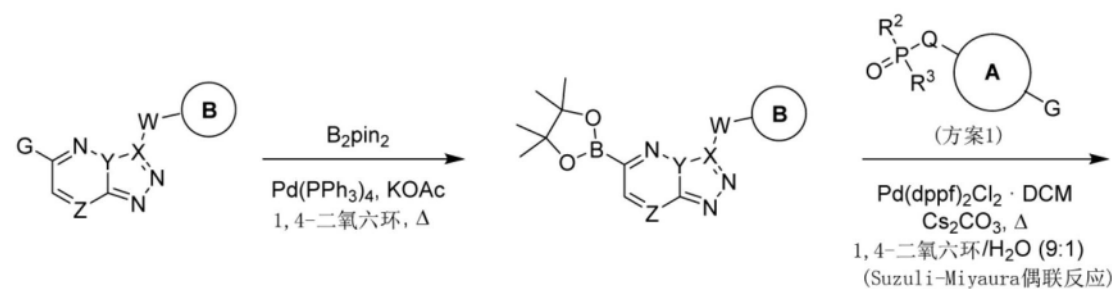
[0201] 方案1:其中L不存在 (即直接的化学键)



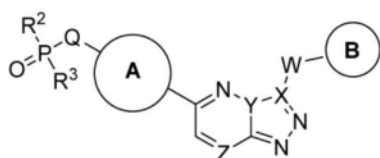
[0202]



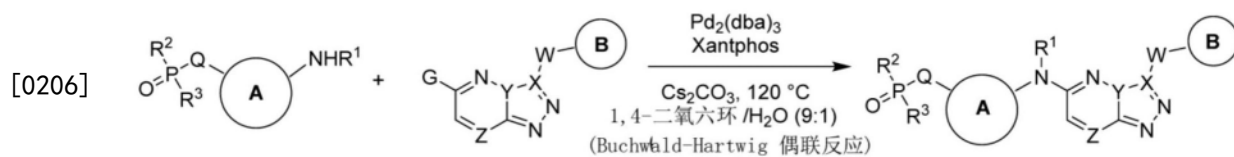
[0203] 方案2:其中L不存在 (即直接的化学键)



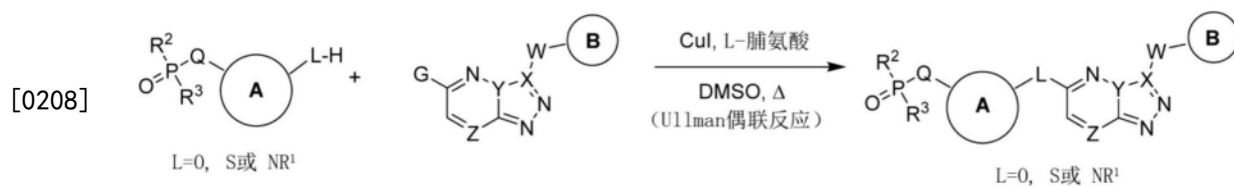
[0204]



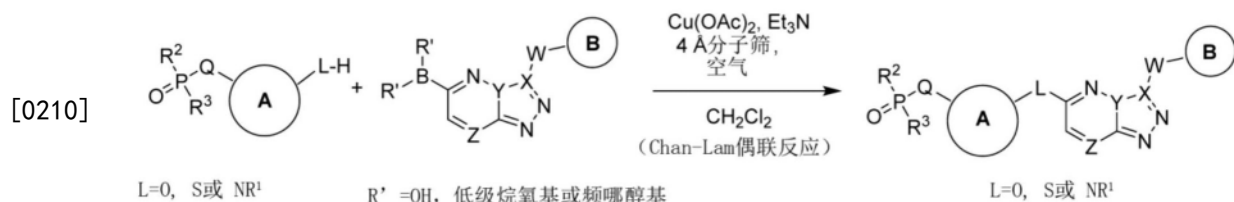
[0205] 方案3:其中L为NR¹



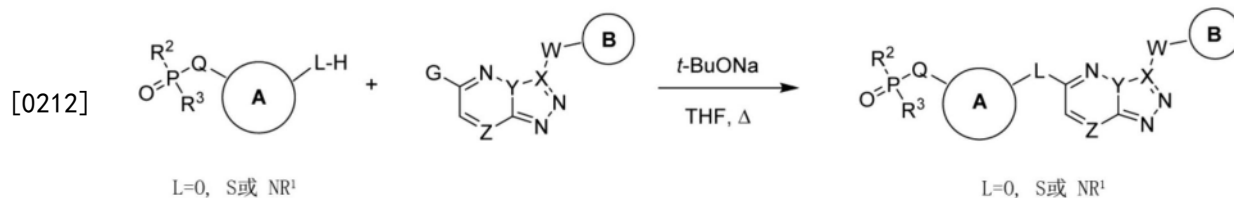
[0207] 方案4:其中L为O、S或NR¹



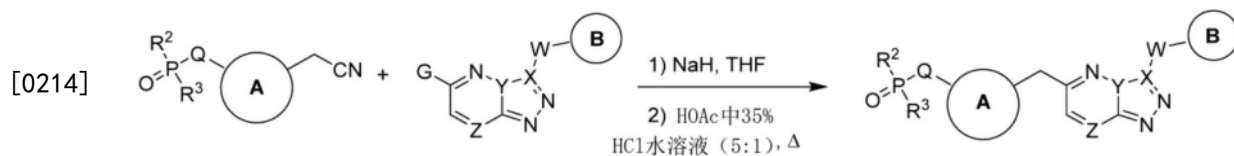
[0209] 方案5:其中L为O、S或NR¹



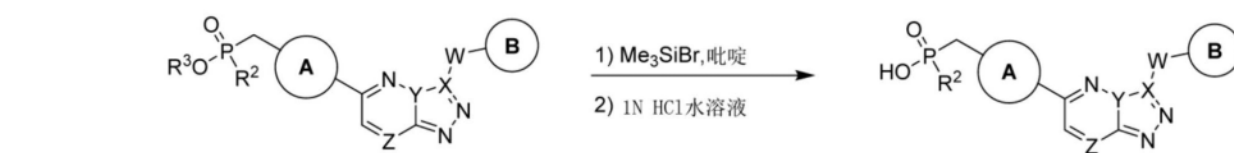
[0211] 方案6:其中L为O、S或NR¹



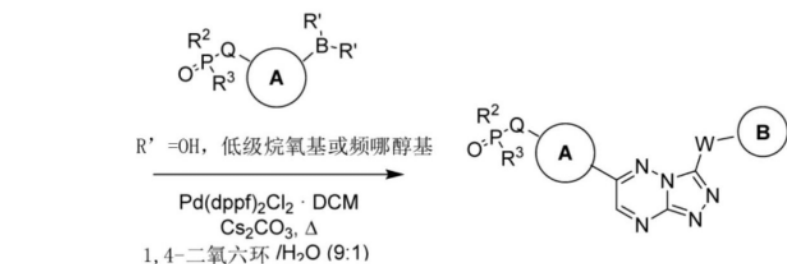
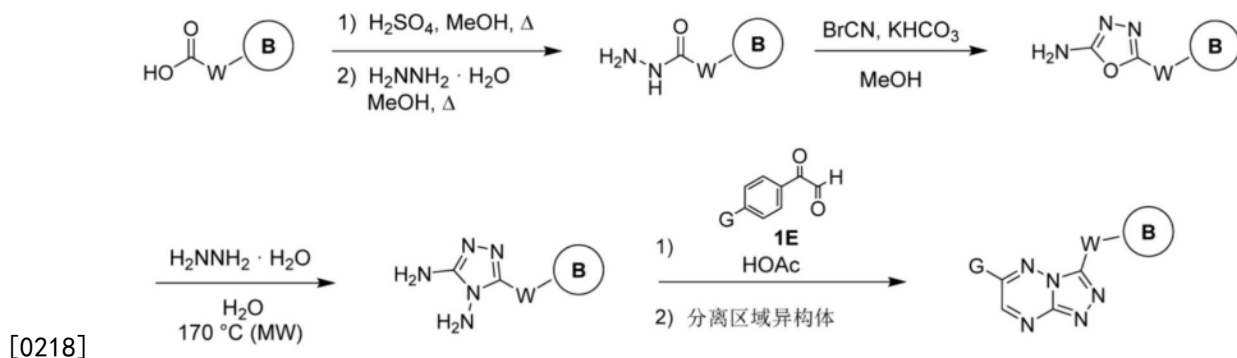
[0213] 方案7:其中L为CH₂



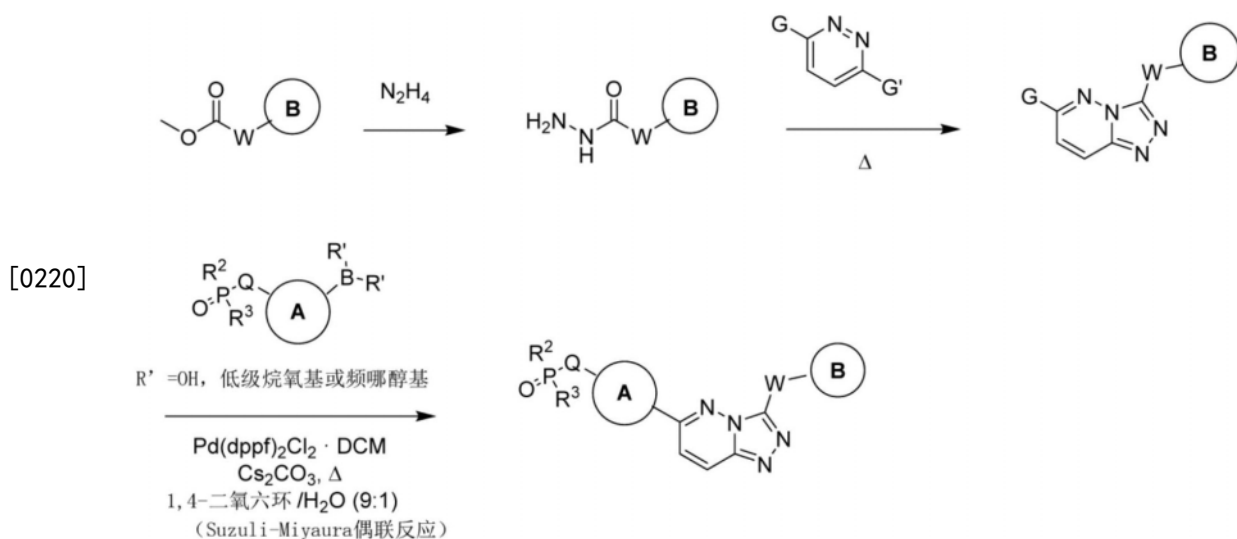
[0215] 方案8:其中Q为CH₂



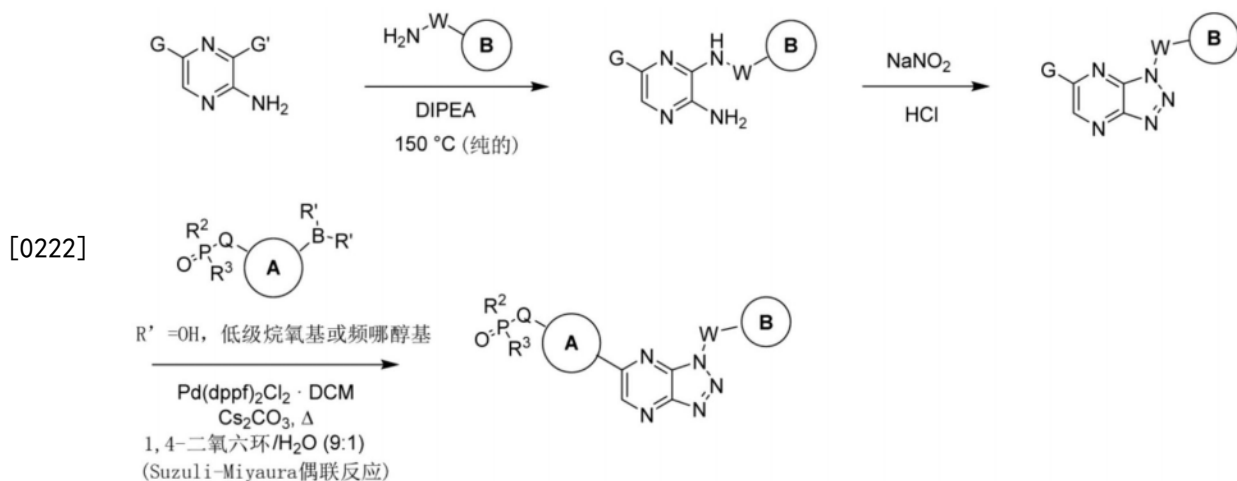
[0217] 方案9:合成[1,2,4]三唑并[4,3-b][1,2,4]三嗪衍生物



方案10:合成[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪衍生物



方案11:合成[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪衍生物



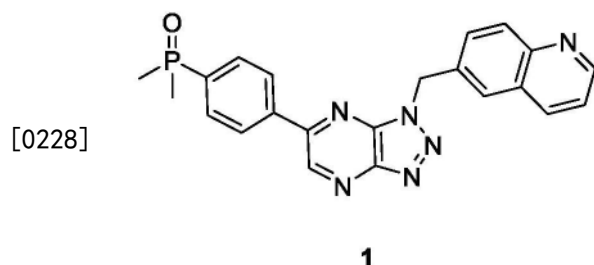
[0223] 由此获得的化合物可以在其外围位置进一步修饰以提供所需的化合物。合成化学转化描述于,例如,R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers (1989);T.W.Greene,P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,3rd Ed., John Wiley and Sons (1999);L.Fieser,M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons (1994);和L.Paquette,ed.,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons (1995)以及其后续版本。本文所述的式IV化合物和/或其药学上可接受的盐可以通过柱色谱、高效液相色谱、结晶或其他合适的方法纯化。

[0224] 实施例

[0225] 下面的非限制性实施例进一步说明了本发明的某些方面。这些化合物是根据上述的一般合成方案制备的。

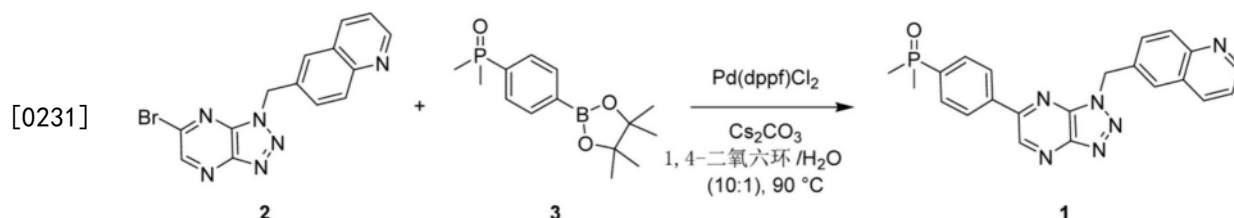
[0226] 实施例1

[0227] 二甲基 (4- (1- (喹啉-6-基甲基) -1H- [1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基) 苯基) -氧化膦(1)



[0229] 根据方案12制备化合物1。

[0230] 方案12

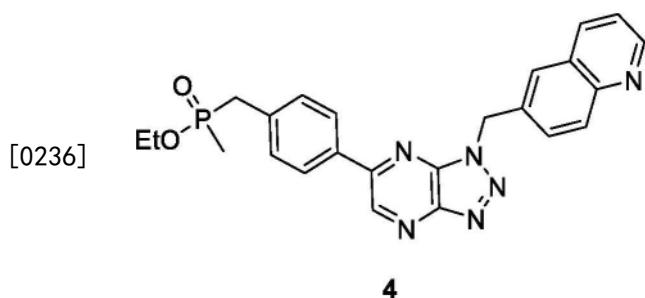


[0232] 方法A

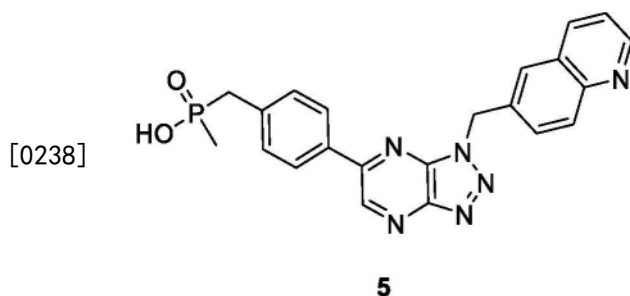
[0233] 二甲基 (4- (1- (喹啉-6-基甲基) -1H- [1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基) 苯基) -氧化膦(1)。将6-((6-溴-1H- [1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基) 甲基) 喹啉(2) (56mg, 0.16mmol; CAS#956907-14-5), 二甲基 (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基) 氧化膦(3) (112mg, 0.40mmol; CAS#1394346-20-3) 以及碳酸铯(156mg, 0.48mmol) 合并于10mL的1,4-二氧六环/水(10:1)中。将反应混合物用N₂脱气,然后加入Pd(dppf)Cl₂ (20mg, 0.02mmol) 并将混合物在90℃下加热搅拌6h。将混合物浓缩至干并通过硅胶色谱使用MeOH-CH₂Cl₂梯度纯化残余物以得到42mg的二甲基 (4- (1- (喹啉-6-基甲基) -1H- [1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基) 苯基) -氧化膦(1), 为棕褐色固体: MS (m/z) MH⁺ 415; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.85 (d, J=13.0Hz, 6H), 6.27 (s, 2H), 7.52-8.85 (重叠m, 10H), 9.41 (s, 1H)。

[0234] 实施例2和3

[0235] 甲基(4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苄基)-次膦酸乙酯(4)

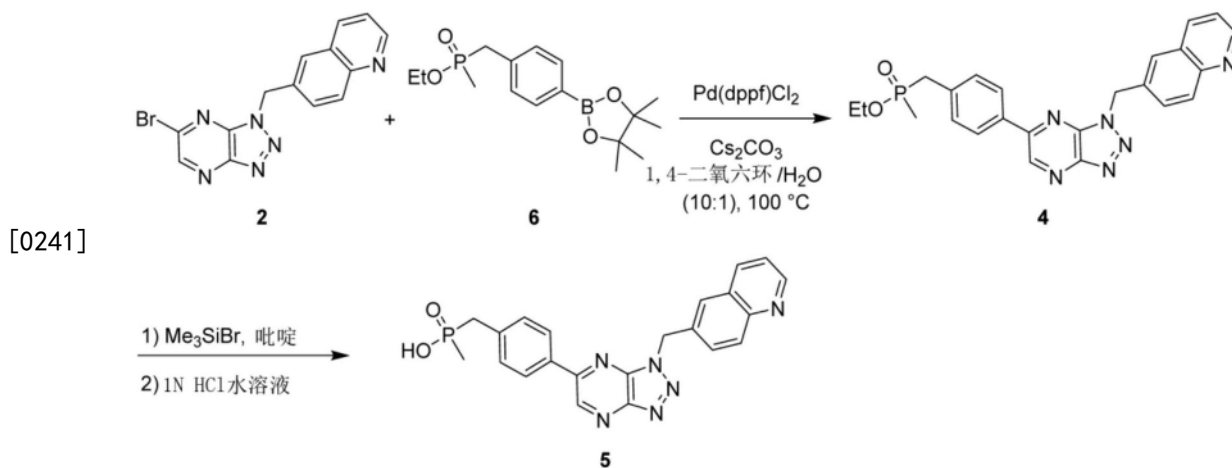


[0237] 甲基(4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苄基)-次膦酸(5)



[0239] 根据方案13制备化合物4和5。

[0240] 方案13

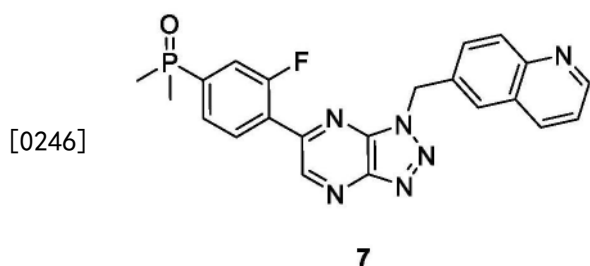


[0242] 甲基(4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苄基)-次膦酸乙酯(4)。将6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(2) (585mg, 1.7mmol; CAS#956907-14-5), Cs_2CO_3 (1.7g, 5.1mmol), 乙基甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)次膦酸酯(6) (1.4g, 4.25mmol; CAS#1273492-75-3) 合并并在10mL的1,4-二氧六环/水(10:1)中。将反应混合物用 N_2 脱气, 然后加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (140mg, 0.17mmol) 并将混合物在100℃下加热搅拌3h。将反应混合物浓缩至干, 并使残余物通过硅胶色谱法, 使用 $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度纯化, 得到537mg甲基(4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苄基)-次膦酸乙酯(4), 为棕褐色半固体: $\text{MS}(\text{m/z}) \text{MH}^+ = 459$; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 1.30 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 3.40 (s, 2H), 4.04-4.09 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 7.50-8.36 (重叠m, 9H), 8.76-8.84 (m, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0243] 甲基(4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苄基)-次膦酸(5)。在室温搅拌下,向甲基(4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苄基)-次膦酸乙酯(4)(537mg,1.0mmol)的7mL吡啶溶液中滴加三甲基溴化甲硅烷(0.4mL,3.0mmol)。2小时后,再加入0.5mL三甲基溴化甲硅烷,直至转化完全,由LC/MS监测。总共4小时后,浓缩该混合物,并用过量的1N盐酸溶液搅拌2小时。收集沉淀物,用水彻底洗涤,然后用热甲醇研磨。收集所得固体并真空干燥,得到489mg甲基(4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苄基)-次膦酸(5),为白色固体:MS(m/z) MH^+ = 489; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.24 (d, J=14.0Hz, 3H), 3.20 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.45-9.17 (m, 10H), 9.45 (s, 1H)。

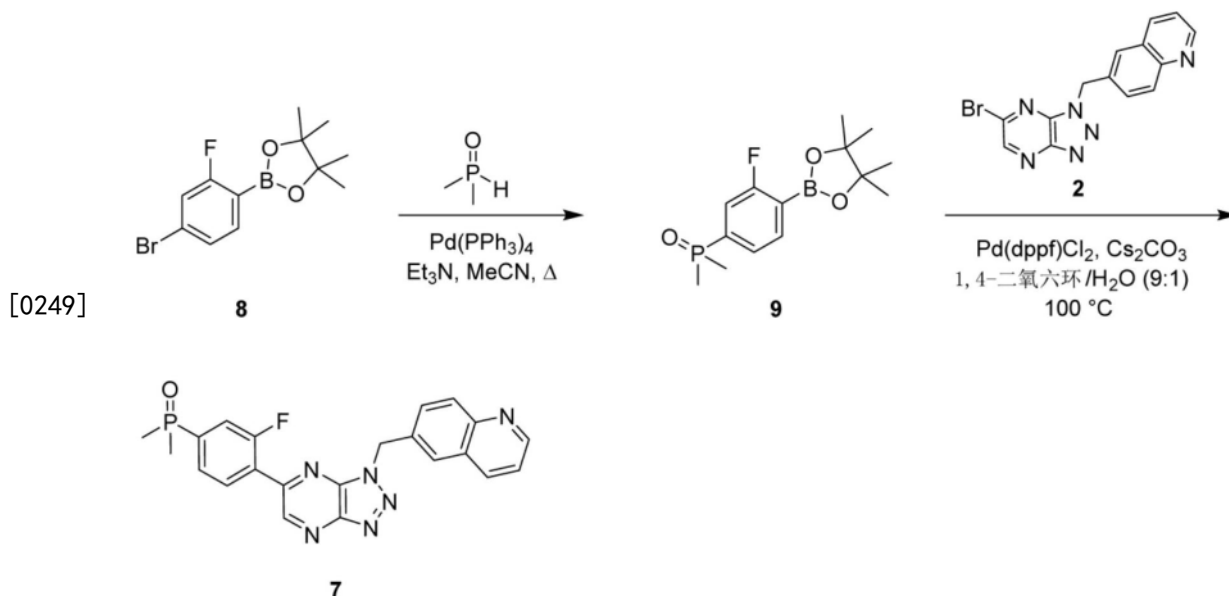
[0244] 实施例4

[0245] (3-氟-4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(7)



[0247] 根据方案14制备化合物7。

[0248] 方案14

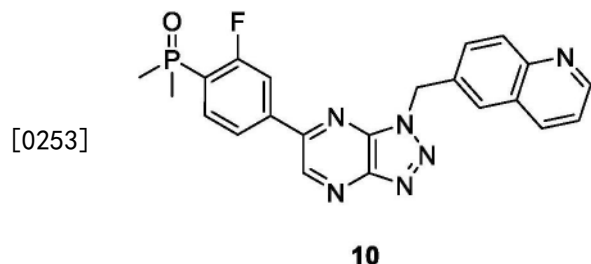


[0250] (3-氟-4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(7)。2-(4-溴-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(8)(200mg, 0.67mmol)、二甲基氧化膦(53mg, 0.67mmol)和三乙胺(2.68mmol)在5mL CH_3CN 中的溶液用 N_2 脱气。加入四(三苯基膦)钯(0)(0.033mmol),将混合物搅拌并加热回流7小时,然后冷却至室温并真空浓缩。将粗品(9)与6-(6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基喹啉(2)(92mg, 0.27mmol; CAS#956907-14-5)和 Cs_2CO_3 (266mg, 0.81mmol)在10mL 9:1的二氧六

环/水混合物中合并,并用N₂脱气。加入Pd(dppf)Cl₂(124mg,0.17mmol),并将混合物在100℃下加热3小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法(硅胶,MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化粗残余物,随后用乙醚研磨分离的产物,得到(3-氟-4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(7),为棕色半固体状:MS(m/z)MH⁺434;¹H NMR(300MHz,CD₃OD):δ1.87(d,J=13.6Hz,6H),6.28(s,2H),7.33-8.44(重叠m,7H),8.84-8.53(m,1H),9.25-9.26(m,1H)。

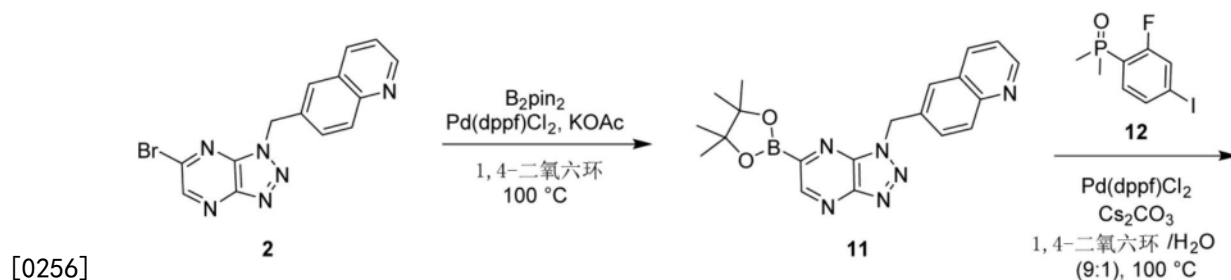
[0251] 实施例5

[0252] (2-氟-4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(10)



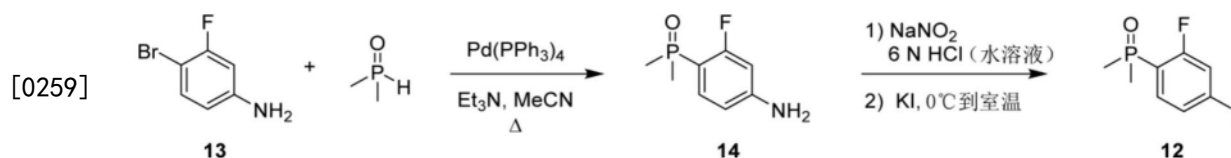
[0254] 根据方案15制备化合物10。

[0255] 方案15



[0257] 所需原料(2-氟-4-碘苯基)二甲基氧化膦(12)的合成如下面方案16所示。

[0258] 方案16



[0260] 方法B

[0261] (4-氨基-2-氟苯基)二甲基氧化膦(14)。在室温下,将三乙胺(7.5mL,53.8mmol)加入到4-溴-3-氟苯胺(13)(2.55g,13.4mmol)和二甲基氧化膦(1.05g,13.4mmol)在乙腈(45mL)的搅拌着的澄清无色透明溶液中。搅拌后的溶液经过10个抽真空脱气循环(直到溶剂刚刚沸腾),然后用N₂填充。将四(三苯基膦)钯(0)(799mg,0.7mmol)加入到反应混合物

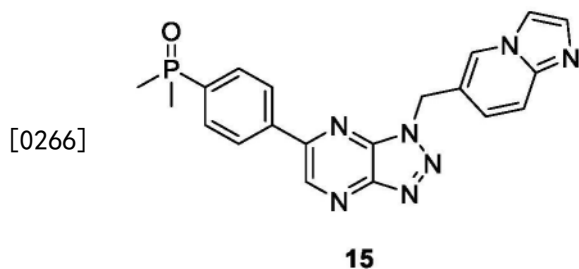
中,并使系统再次经过10个脱气循环。然后将所得悬浮液加热回流,同时在 N_2 下搅拌,并通过UPLC-MS监测。2天后,在 N_2 吹扫下加入另外的二甲基氧化膦(0.52g,6.7mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(324.1mg,0.3mmol)并使反应在回流下继续进行总共6天。将冷却的反应真空浓缩并通过硅胶色谱纯化,用 CH_2Cl_2 中的1-10%MeOH(含有2%浓 NH_4OH)的梯度洗脱,得到1.0g(4-氨基-2-氟苯基)二甲基氧化膦(14),为灰白色固体:MS(m/z) $MH^+ = 188$; 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 7.38-7.28(m, 1H), 6.46(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.37-6.31(m, 1H), 6.00(s, 2H), 1.58(d, $J = 13.5$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6): δ 163.8(d, $J = 245.0$ Hz), 155.1(d, $J = 245.0$ Hz), 133.8, 110.0(d, $J = 9.7$ Hz), 107.0(d, $J = 103.5$ Hz), 99.8(d, $J = 26.3$ Hz), 19.0(d, $J = 71.0$ Hz)。

[0262] (2-氟-4-碘苯基)二甲基氧化膦(12)。在0℃下,将亚硝酸钠(122mg,1.8mmol)的水(3mL)溶液缓慢加入到含有(4-氨基-2-氟苯基)二甲基氧化膦(14)(302mg,1.6mmol)的50mL 6N盐酸水溶液的液面之下。在0℃下将冷的、当下为橙色的溶液搅拌5分钟。然后一次性加入碘化钾(401mg,2.4mmol)的水(3mL)溶液。发生气体逸出(N_2),该反应变黑。随后,将反应混合物升温至室温,搅拌5分钟,倒入20%NaOH水溶液,并用EtOAc萃取。有机萃取物用盐水洗涤、干燥($CaSO_4$)、过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,用1-10%MeOH/ CH_2Cl_2 梯度洗脱,得到31.5mg(2-氟-4-碘苯基)二甲基氧化膦(12),为白色固体:MS(m/z) $MH^+ = 299$; 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 7.82-7.78(m, 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 1.83(d, $J = 13.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6): δ 161.5(d, $J = 255.5$ Hz), 134.4(dd, $J = 13.4$, 6.8Hz), 133.5(t, $J = 4.9$ Hz), 125.2(dd, $J = 31.4$, 20.1Hz), 120.5(dd, $J = 95.4$, 19.9Hz), 99.5(dd, $J = 11.1$, 5.3Hz), 16.2(d, $J = 74.0$ Hz)。

[0263] (2-氟-4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(10)。在7mL 1,4-二氧六环中,6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(2)(50mg,0.15mmol;CAS#956907-14-5)、联硼酸频那醇酯(74mg,0.3mmol)和KOAc(74mg,0.75mmol)的混合物用 N_2 脱气15分钟。加入Pd(dppf) Cl_2 (11mg,0.015mmol),并将混合物加热回流,监测2的消耗情况。3小时后,将混合物冷却至室温并减压浓缩。粗产物6-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(11)与(2-氟-4-碘苯基)二甲基氧化膦(12)(30mg,0.1mmol)和 Cs_2CO_3 (98mg,0.3mmol)在10mL二氧六环/水(9:1)中合并,混合物用 N_2 脱气。加入Pd(dppf) Cl_2 (8mg,0.01mmol)并将混合物加热至100℃ 3.5小时。将所得混合物浓缩并通过柱层析法(硅胶, MeOH- CH_2Cl_2 梯度洗脱)纯化粗产物,得到17mg(2-氟-4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(10),为棕褐色固体:MS(m/z) $MH^+ = 434$; 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.87(d, $J = 13.0$ Hz, 6H), 3.20(s, 2H), 6.18(s, 2H), 7.42-8.17(m, 8H), 8.92(s, 1H), 9.24(s, 1H)。

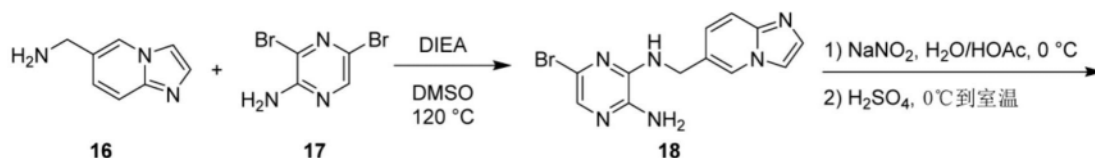
[0264] 实施例6

[0265] (4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(15)

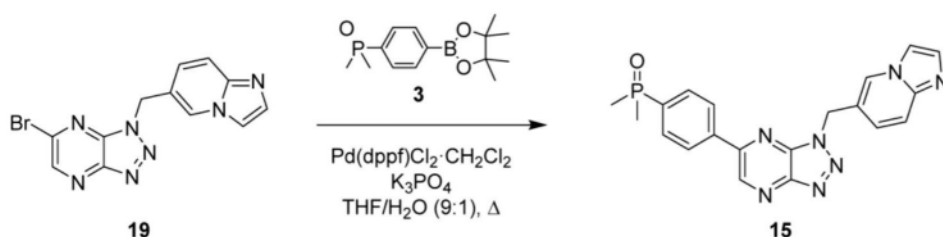


[0267] 根据方案17制备化合物15。

[0268] 方案17



[0269]



[0270] 方法C

[0271] 6-溴-N²-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)吡嗪-2,3-二胺(18)。将咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲胺(16)(638.7mg, 3.5mmol; CAS#132213-03-7)、3,5-二溴吡嗪-2-胺(17)(2.6g, 10.4mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.0mL, 17.2mmol)在无水DMSO(17.5mL)中搅拌,并在N₂存在下于120℃加热,直到转化完全(4天)。然后将冷却的溶液在水和EtOAc之间进行分配,有机萃取物用饱和的NaCl水溶液洗涤,干燥(CaSO₄),真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,用1-10%MeOH(含有2%浓NH₄OH)/CH₂Cl₂梯度洗脱。所得产物从沸腾的EtOAc结晶,得到435mg 6-溴-N²-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)吡嗪-2,3-二胺(18),为黄色粉末:MS(m/z)MH⁺=319。

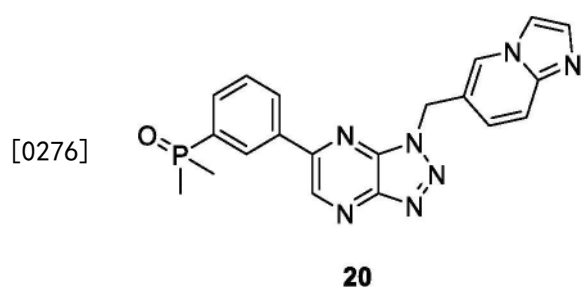
[0272] 6-溴-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪(19)用移液管将在水(1.0mL)中的亚硝酸钠(191mg, 2.8mmol)冷溶液快速加入到正在搅拌着的0℃的6-溴-N²-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)吡嗪-2,3-二胺(18)(588mg, 1.8mmol)在10mL乙酸/水(1:1)混合物溶液表面下方。将反应在0℃下搅拌30分钟,然后在1.5小时内升温至室温。加入浓H₂SO₄(50μL)并将反应在室温下搅拌18小时。将溶液冷却并用20%NaOH水溶液将pH值调节至大约pH=10,然后用EtOAc萃取。干燥(CaSO₄)有机萃取物,过滤并真空浓缩。所得残余物通过硅胶色谱纯化,用0-5%MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱,得到301mg 6-溴-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪(19),为白色固体:MS(m/z)MH⁺=330; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ9.01(s, 1H), 8.71-8.70(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.59-7.56(m, 2H), 7.27(dd, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.01(s, 2H); ¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆): δ147.9, 146.3, 144.3, 141.3, 138.6, 134.2, 127.9, 127.2, 126.9, 125.4, 119.9, 117.6, 114.1, 48.6。

[0273] (4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)-苯基)二甲基氧化膦(15)。将6-溴-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并

[4,5-b]吡嗪(19)(74mg,0.2mmol)、二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(3)(62mg,0.2mmol)、磷酸三钾(234mg,1.1mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(37mg,0.05mmol)在10mL THF/水(9:1)中的快速搅拌的混合物脱气,然后在N₂下加热回流30分钟。将冷却的反应真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱纯化,用0-10%MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱,得到61mg黄色油状物,将其从EtOAc/庚烷中结晶,得到44mg 4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)-苯基)二甲基氧化膦(15),为灰白色粉末:MS(m/z)MH⁺=404;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ9.57(s,1H),8.81(s,1H),8.44(dd,J=8.2,1.9Hz,2H),8.04-7.97(m,3H),7.59-7.56(m,2H),7.36(dd,J=9.3,1.4Hz,1H),1.73(d,J=13.4Hz,6H)。

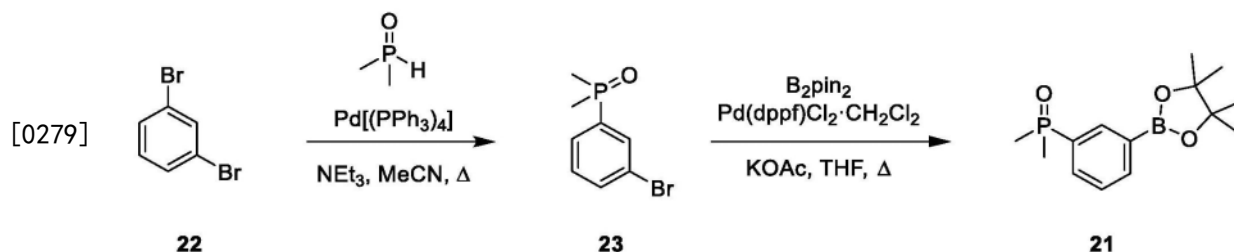
[0274] 实施例7

[0275] (3-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)-二甲基氧化膦(20)



[0277] 所需原料(二甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氧化膦(21)的合成如下方案18所示。

[0278] 方案18



[0280] (3-溴苯基)二甲基氧化膦(23)。在室温下,将三乙胺(3.8mL,27.3mmol)加到1,3-二溴苯(1.6g,6.8mmol)和二甲基氧化膦(0.5g,6.6mmol)的无水乙腈(23mL)的澄清无色溶液中。搅拌着的溶液通过10次抽真空(直到溶剂刚刚沸腾)/N₂覆盖循环进行脱气。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(409mg,0.4mmol)并且使反应混合物再次经过10个脱气循环。将所得悬浮液加热回流,同时在N₂下搅拌2.5小时。过滤冷却的反应混合物,真空浓缩滤液,通过硅胶色谱纯化,用0-5%MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱,得到(3-溴苯基)-二甲基氧化膦(650mg),为白色固体:MS(m/z)MH⁺=233;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.97-7.92(m,1H),7.82-7.75(m,2H),7.54-7.46(m,1H),1.67(d,J=13.5Hz,6H);¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆):δ139.6(d,91.5Hz),134.5(d,2.3Hz),132.7(d,10.5Hz),131.3(d,11.6Hz),129.3(d,9.2Hz),122.6(d,14.3Hz),18.0(d,70.6Hz)。

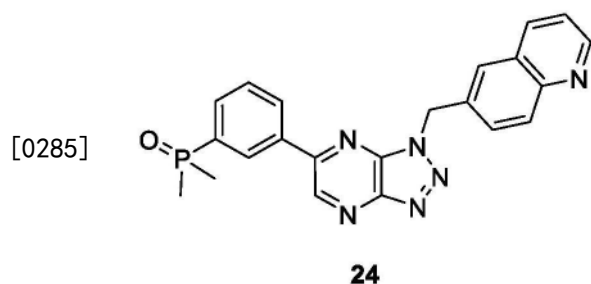
[0281] 二甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氧化膦(21)。将(3-溴苯基)二甲基氧化膦(23)(647mg,2.8mmol)、联硼酸频那醇酯(1.4g,5.6mmol)、乙酸钾

(1.4g, 13.9mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷加合物(456mg, 0.6mmol) 在无水THF(13.9mL) 中的混合物脱气并加热回流2小时。冷却的反应混合物在饱和NaCl水溶液和乙酸乙酯之间分配。将有机层干燥(CaSO₄)、过滤、真空浓缩并通过硅胶色谱纯化,用0-10%MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱。所得物质从EtOAc和庚烷的混合物中重结晶,得到330mg二甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氧化膦(21),为浅棕色结晶粉末:MS(m/z)MH⁺=281。

[0282] (3-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(20)。通过类似于实施例6的步骤制备化合物20,用二甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(21)代替二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(3),得到化合物20为淡白色粉末:MS(m/z)MH⁺=404; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ9.58(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.67(d, J=11.9Hz, 1H), 8.49(d, J=7.5Hz, 1H), 8.04-7.97(m, 2H), 7.78(ddd, J=7.7, 7.7, 2.6Hz, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.37(dd, J=9.3, 1.5Hz, 1H), 6.10(s, 2H), 1.77(d, J=13.4Hz, 6H)。

[0283] 实施例8

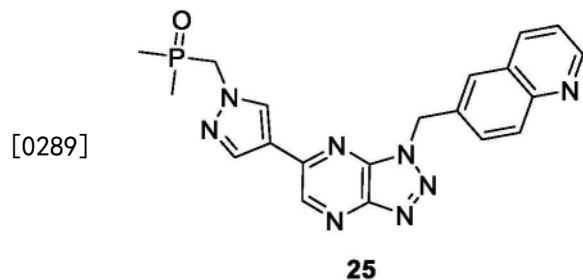
[0284] 二甲基(3-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)氧化膦(24)



[0286] 由2通过类似于实施例1的步骤所述的方法制备化合物24,用二甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(21)代替二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(3),得到二甲基(3-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)氧化膦(24)为白色粉末:MS(m/z)MH⁺=415; (300MHz, DMSO-d₆): δ9.59(s, 1H), 8.90(d, J=2.8Hz, 1H), 8.64(d, J=11.8Hz, 1H), 8.47(d, J=7.6Hz, 1H), 8.41(d, J=8.1Hz, 1H), 8.07-7.96(m, 3H), 7.89-7.86(m, 1H), 7.79-7.75(m, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 6.28(s, 2H), 1.75(d, J=13.4Hz, 6H)。

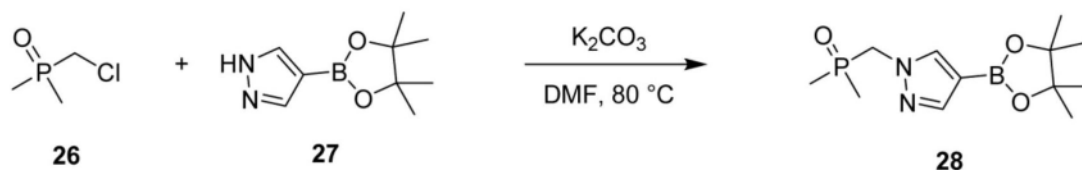
[0287] 实施例9

[0288] 二甲基((4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)氧化膦(25)

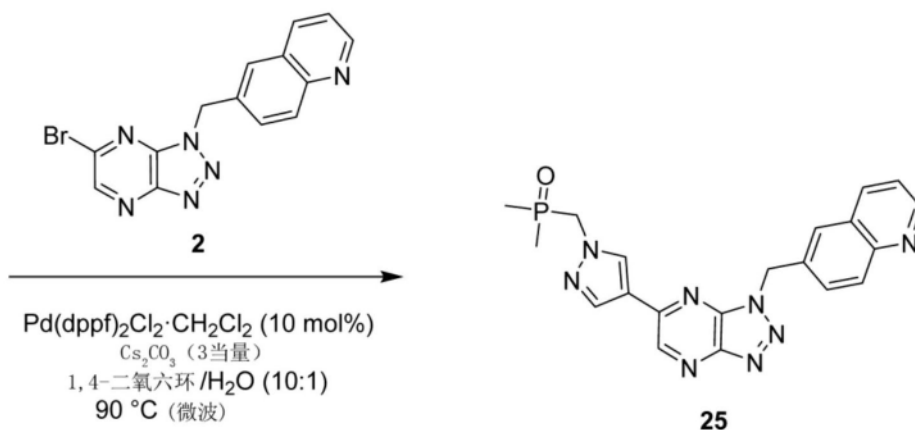


[0290] 根据方案19制备化合物25。

[0291] 方案19



[0292]



[0293] 方法D

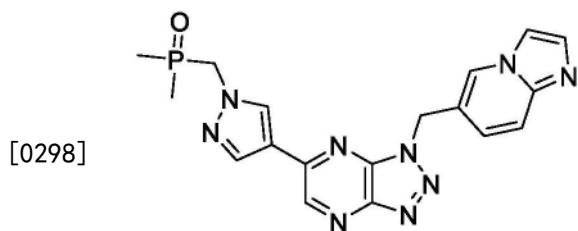
[0294] 二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-氧化膦(28)。将碳酸钾(1.31g, 9.48mmol)一次加入到(氯甲基)二甲基氧化膦(26)(792mg, 6.26mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(27)(614mg, 3.16mmol)的无水DMF(32mL)的溶液中。将所得浆液在80℃下加热,同时在N₂下搅拌36小时,冷却至室温,过滤并将滤液真空浓缩。残余物用己烷研磨并通过硅胶色谱纯化,用0-15% MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱,得到554mg (62%)的二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-氧化膦(28),为白色固体;MS (m/z) MH⁺=285; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.58 (d, J=8.41Hz, 2H), 1.53 (d, J=13.1Hz, 6H), 1.32 (s, 12H)。

[0295] 二甲基((4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)氧化膦(25)。将6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(2)(50mg, 0.1466mmol; CAS#956907-14-5), 二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-氧化膦(28)(50mg, 0.1759mmol), Cs₂CO₃(143mg, 0.4398mmol)和5.5mL 1,4-二氧六环/水(10:1)加入到装有磁力搅拌子和隔膜的10mL微波反应管中。通过在整个反应混合物中缓慢鼓泡N₂并搅拌1小时来使反应混合物脱气。加入Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(12mg, 0.0147mmol),再继续脱气10分钟,然后将反应管置于CEM Discover微波反应器上,在90℃下反应16小时。将反应冷却至室温并真空浓缩。将残余物用10mL份的CH₂Cl₂/MeOH(9:1)混合物研磨3次。真空浓缩合并的研磨液,残余物通过硅胶色谱纯化,用0-10% MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱,得到51mg (69%) 二甲基((4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)氧化膦(25)为棕褐色固体;MS (m/z) MH⁺=419; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ9.10 (s, 1H), 8.84, J=4.3, 1.4Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 2H), 8.40-8.20 (m, 2H), 7.89 (dd, J=8.9, 1.8Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.4,

4.3Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.85 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.64 (d, J=13.5Hz, 6H)。

[0296] 实施例10

[0297] ((4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)二甲基氧化膦(29)

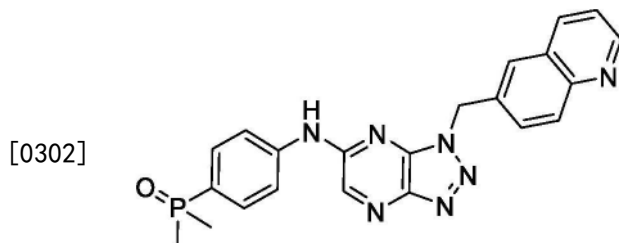


29

[0299] 通过类似于实施例9所述的步骤制备化合物29,用6-溴-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪(19)代替6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(2),得到((4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)二甲基氧化膦(29)为灰白色粉末:MS(m/z)MH⁺=408;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ9.25(s,1H),8.77(s,1H),8.67(s,1H),8.44(s,1H),8.00(s,1H),7.59-7.56(m,2H),7.34(d,J=8.8Hz,1H),5.99(s,2H),4.81(d,J=9.2Hz,2H),1.50(d,J=13.4Hz,6H)。

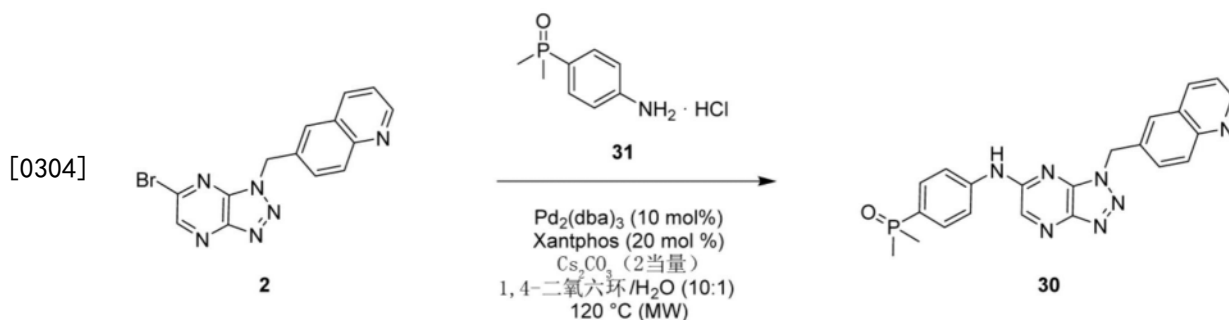
[0300] 实施例11

[0301] 二甲基(4-((1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)氨基)苯基)氧化膦(30)



30

[0303] 方案20



[0305] 根据方案20制备化合物30。

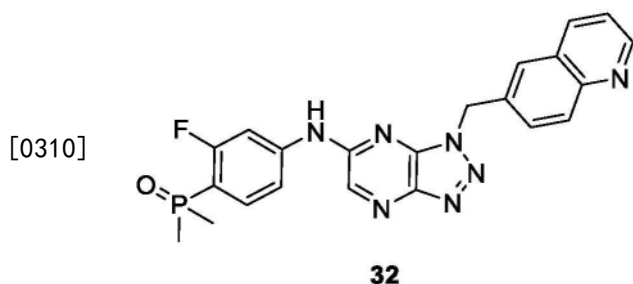
[0306] 方法E

[0307] 二甲基(4-((1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)氨基)苯基)氧化膦(30)。将6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(2)(68mg,

0.1993mmol; CAS#956907-14-5)、(4-氨基苯基)二甲基氧化膦盐酸盐(31)(45mg, 0.2192mmol), Cs_2CO_3 (130mg, 0.3986mmol) 和 5.5mL 1,4-二氧六环/水(10:1) 加入到装有磁力搅拌子和隔膜的10mL微波反应管中。通过在整个反应混合物中缓慢鼓泡 N_2 并搅拌1小时来使反应混合物脱气。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg, 0.0199mmol) 和Xantphos (23mg, 0.0398mmol), 再继续脱气10分钟, 然后将反应管置于CEM Discover微波反应器上, 在120℃下反应16小时。将反应冷却至室温并真空浓缩。将残余物用10mL份的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) 混合物研磨3次。真空浓缩合并的研磨液, 残余物通过硅胶色谱纯化, 用0-15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度洗脱, 得到13mg (15%) 二甲基(4-((1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)氨基)苯基)氧化膦(30)为灰白色固体: MS (m/z) $\text{MH}^+ = 430$; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.85 (dd, $J = 4.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.40 (broad d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.82, (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 1.78 (d, $J = 13.4\text{Hz}$, 6H)。

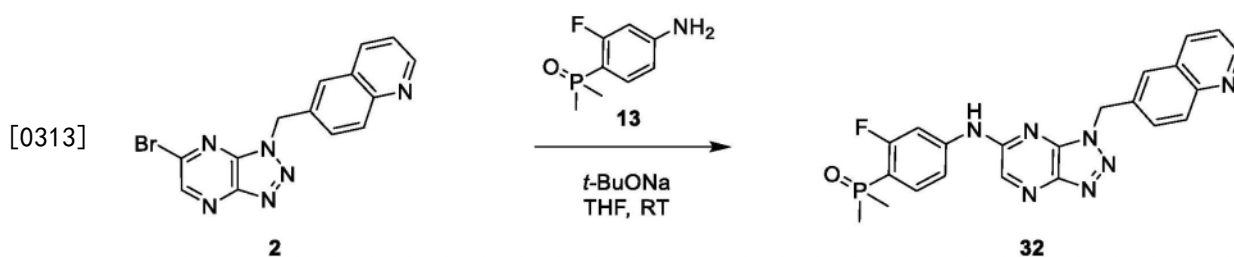
[0308] 实施例12

[0309] (2-氟-4-((1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(32)



[0311] 根据方案21制备化合物32。

[0312] 方案21



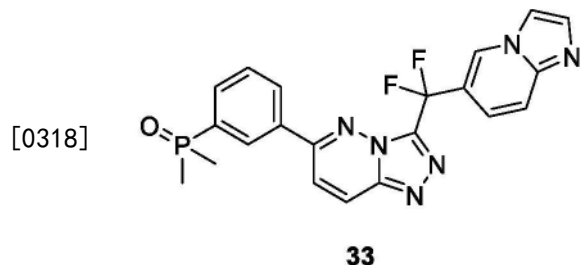
[0314] 方法F

[0315] (2-氟-4-((1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(32)。在室温下将叔丁醇钠(124mg, 1.3mmol)加入到(4-氨基-2-氟苯基)二甲基氧化膦(125mg, 0.7mmol)和6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(2) (207mg, 0.6mmol)的无水THF (6.1mL)的搅拌着的悬浮液中。将反应混合物在室温搅拌15分钟并将所得深棕色溶液真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化, 用0-10% MeOH/EtOAc 梯度洗脱。随后将所得产物从沸腾的 EtOAc 中结晶, 得到41mg (2-氟-4-((1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(32), 为浅黄色粉末。通过将过量的无水4N HCl 的1,4-二氧六环溶液加入到产物的 MeOH 溶液中, 并蒸发至干来制备分析样品。将残余物重新溶解在 MeOH 中, 用乙醚稀释, 过滤分离所得沉淀, 得到32的 HCl

盐,为灰白色固体:MS (m/z) $MH^+ = 448$; 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.85-8.83 (m, 1H), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.8$, 2.0Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 1.83 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H)。

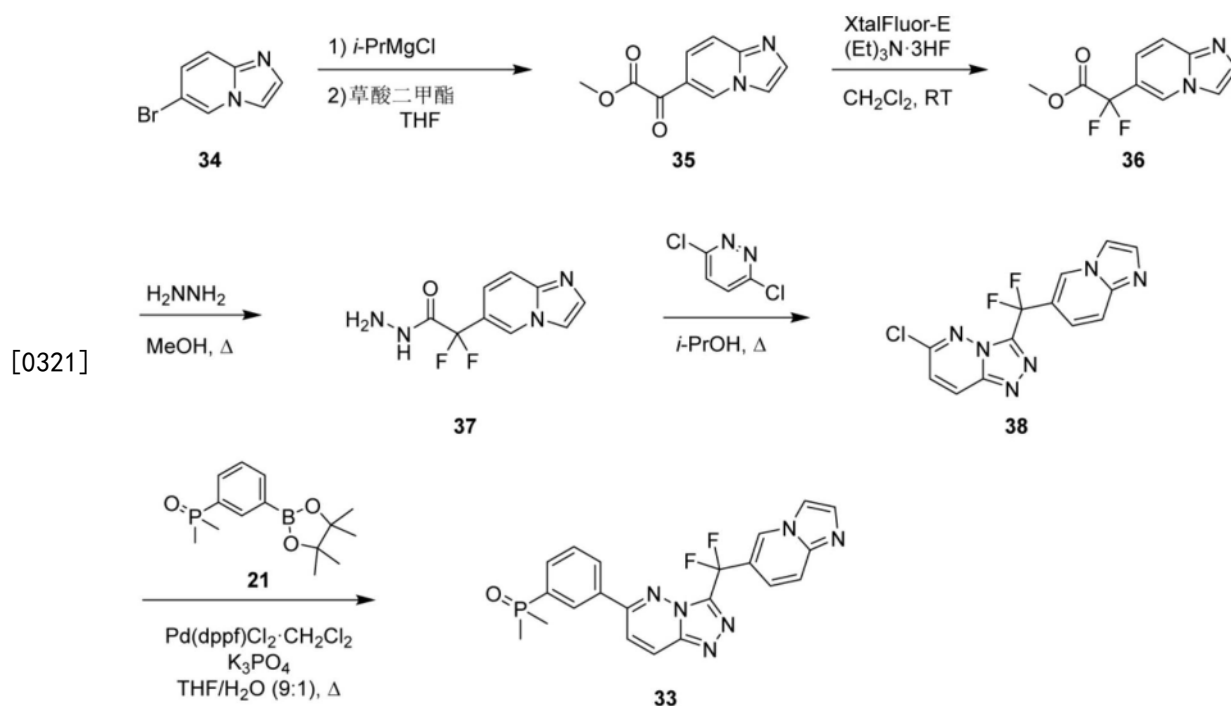
[0316] 实施例13

[0317] (3-(3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(33)



[0319] 根据方案22制备化合物33

[0320] 方案22



[0322] 方法G

[0323] 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氧代乙酸甲酯(35)。在室温和 N_2 下,边搅拌边向6-溴咪唑[1,2-a]吡啶(34)(3.03g, 15.4mmol)的无水THF(77mL)的透明黄色溶液中加入异丙基氯化镁的THF溶液(2.0M; 8.5mL, 17.0mmol)。将所得不透明黑色悬浮液在室温下搅拌2小时。在室温下将干燥的草酸二甲酯(3.64g, 30.8mmol)的无水THF(16mL)溶液一次性加入到反应混合物中。20分钟后,将反应混合物倒入200mL含有氯化铵(1.8g, 34.0mmol)的饱和NaCl水溶液中并用EtOAc萃取。合并的EtOAc萃取液用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤,饱和NaCl水溶液洗涤,干燥($CaSO_4$),过滤并真空浓缩。所得残余物通过硅胶色谱纯化,用0-5%甲醇/ CH_2Cl_2 梯度洗脱,得到595mg 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氧代乙酸甲酯(35),为黄色固体:MS (m/z) $MH^+ = 205$; 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.57-9.56 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.72-

7.64 (m, 2H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO): δ 183.6, 163.3, 145.3, 136.0, 135.7, 122.4, 119.0, 117.7, 116.1, 53.7。

[0324] 2,2-二氟-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酸甲酯(36)。在室温和 N_2 下,将三乙胺三氟化氢(0.95mL, 5.8mmol)加入到2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氧代乙酸甲酯(35)(430mg, 1.9mmol)和XtalFluor-E(1.3g, 5.8mmol)在无水 CH_2Cl_2 (20mL)中的搅拌悬浮液中。18小时后,反应呈澄清的棕色溶液。通过缓慢倒入100mL饱和 NaHCO_3 水溶液小心地淬灭反应混合物,然后用另外的 CH_2Cl_2 萃取。有机层用 CaSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到430mg 2,2-二氟-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酸甲酯(36),为浅黄色结晶固体:MS (m/z) MH^+ = 227。

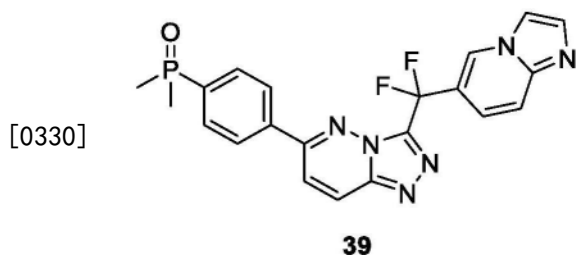
[0325] 2,2-二氟-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酰肼(37)。向MeOH(125mL)的2,2-二氟-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酸甲酯(36)(791mg, 3.5mmol)溶液中加入无水肼(1.1mL, 35.0mmol)并将所得溶液加热回流18小时。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,用1-10%MeOH(含有2%浓 NH_4OH)/ CH_2Cl_2 的梯度洗脱,得到243mg 2,2-二氟-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酰肼(37),为黄色固体:MS (m/z) MH^+ = 227。

[0326] 6-氯-3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(38)。将2,2-二氟-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酰肼(37)(185mg, 0.8mmol)和3,6-二氯哒嗪(2.4g, 16.3mmol)在2-丙醇(82mL)中的混合物在 N_2 下搅拌加热回流10天,将所得溶液冷却至室温并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,用0-10%MeOH/ CH_2Cl_2 梯度洗脱,得到203mg 6-氯-3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(38),为黄色固体:MS (m/z) MH^+ = 321。

[0327] (3-(3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(33)。对在10mL THF/ H_2O (9:1)中的6-氯-3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(38)(133mg, 0.4mmol)、二甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(21)(123mg, 0.4mmol)、磷酸三钾(435mg, 2.1mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷加合物(72mg, 0.1mmol)的混合物进行脱气,然后在 N_2 下搅拌加热回流1.5小时。将冷却的反应混合物真空浓缩并通过硅胶色谱纯化,用2-5%MeOH/ CH_2Cl_2 梯度洗脱。所得产物从EtOAc/庚烷中结晶,得到15.2mg (3-(3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(33),为白色细粉:MS (m/z) MH^+ = 439; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.16(s, 1H), 8.67(d, J = 9.9Hz, 1H), 8.43(d, J = 11.8Hz, 1H), 8.23(d, J = 9.9Hz, 1H), 8.17-8.15(m, 2H), 8.02-7.96(m, 1H), 7.78-7.70(m, 3H), 7.47(dd, J = 9.5, 1.8Hz, 1H), 1.71(d, J = 13.4Hz, 6H)。

[0328] 实施例14

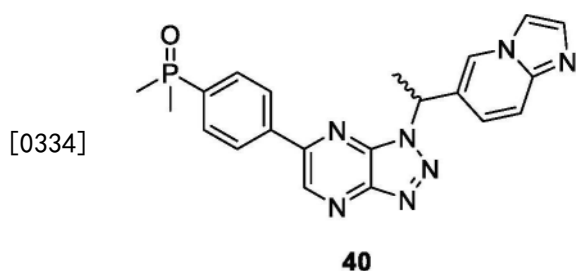
[0329] (4-(3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(39)



[0331] 化合物39由6-氯-3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(38)来制备,通过类似于实施例13的方法G的步骤,通过用二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(3)代替二甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氧化膦(21)以得到呈浅粉色粉末状的化合物39:MS(m/z) $MH^+ = 439$; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.70 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.02-7.87 (m, 4H), 7.67 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 1.71 (d, $J=13.4$ Hz, 6H)。

[0332] 实施例15

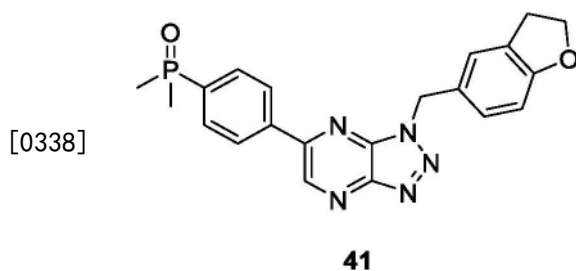
[0333] (4-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(40)



[0335] 通过类似于实施例6所述的方法制备化合物40,通过用1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1-乙胺(CAS#1270475-03-0)代替咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲胺(16)以得到(4-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(40),为褐色固体:MS(m/z) $MH^+ = 418$; 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.24 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.25-8.15 (重叠m, 2H), 8.00-7.90 (重叠m, 2H), 7.70-7.55 (重叠m, 3H), 7.41 (dd, $J=9.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.41 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J=13.0$ Hz, 6H)。

[0336] 实施例16

[0337] (4-(1-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(41)

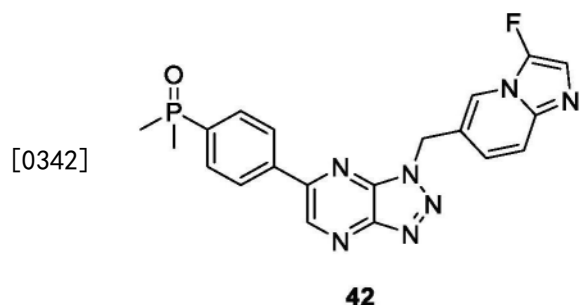


[0339] 通过类似于实施例6所述的方法制备化合物41,通过用(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲胺(CAS#55745-74-9)代替咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲胺(16)(CAS#132213-03-7)得到

(4-(1-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(41),为浅棕色粉末:MS (m/z) MH^+ = 406; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.1Hz, 2H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.49 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.13 (t, J=8.7Hz, 2H), 1.74 (d, J=13.4Hz, 6H)。

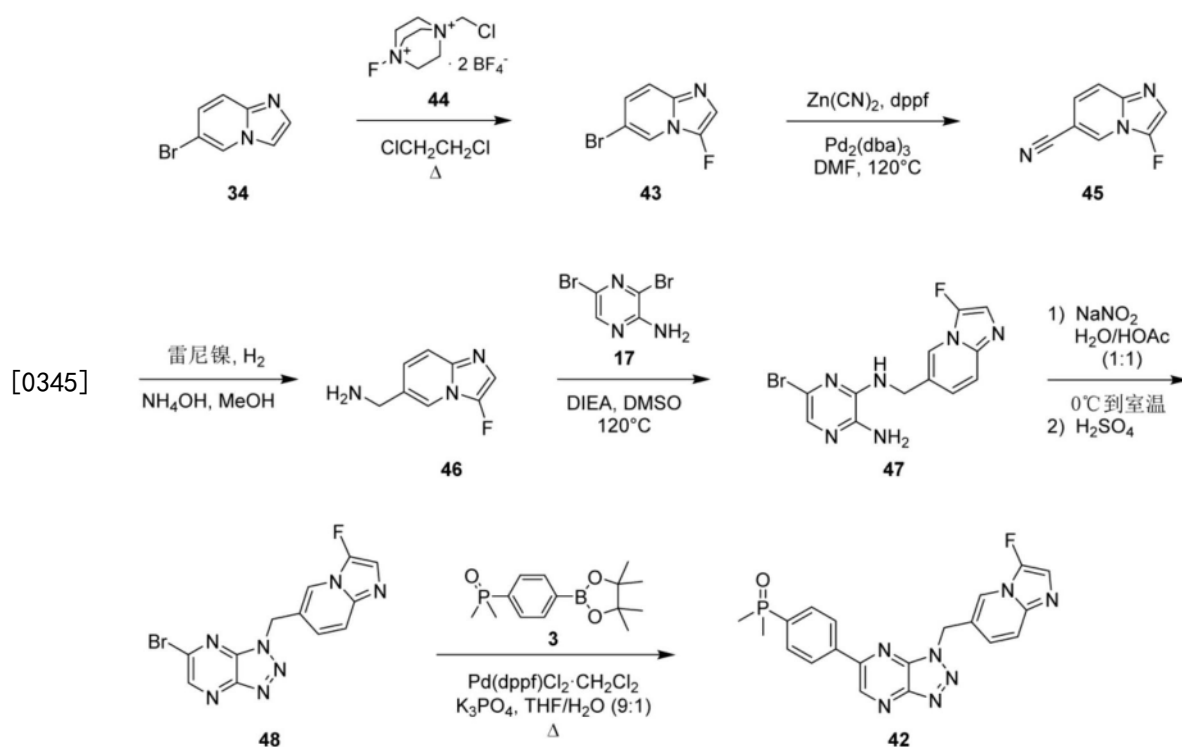
[0340] 实施例17

[0341] (4-(1-((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(42)



[0343] 根据方案23制备化合物42。

[0344] 方案23



[0346] 6-溴-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(43)。将1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮-双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(44)(4.2g, 11.8mmol)加入到6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(34)(581mg, 2.95mmol)的无水1,2-二氯乙烷(29.5mL)溶液中,同时在室温下搅拌。将所得悬浮液加热回流5天,冷却至室温并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用0-10%EtOAc/己烷的梯度洗脱,得到360mg 6-溴-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(43),为浅黄色固体。分析的样品从庚烷中重结晶得到灰白色粉末:MS (m/z) MH^+ = 215; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.68 (d, J=0.7Hz,

1H), 7.52 (dd, $J=9.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=9.7, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ 142.3 (d, $J=270.4$ Hz), 136.2 (d, $J=5.1$ Hz), 127.4 (d, $J=2.0$ Hz), 122.5, 119.2, 112.5 (d, $J=6.0$ Hz), 107.2。

[0347] 3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈(45)。将氰化锌(1.61g, 13.7mmol)、1,1'-双(二苯膦基)二茂铁(162mg, 0.29mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(134mg, 0.15mmol)加入到搅拌着的6-溴-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(2.88g, 13.4mmol)无水DMF溶液中。反应混合物通过10次抽真空(直到溶剂刚好沸腾)/ N_2 覆盖循环同时搅拌脱气,然后在120℃下加热4天。反应混合物到达室温,真空浓缩并用EtOAc研磨数次。通过过滤分离EtOAc不溶产物并干燥,得到3.7g 3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈(45),为棕色粉末,无需进一步纯化即可使用:MS (m/z) $\text{MH}^+=162$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.26 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.57 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=9.5, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ 142.9 (d, $J=273.9$ Hz), 136.9 (d, $J=4.5$ Hz), 130.7, 124.5 (d, $J=2.2$ Hz), 118.7, 117.7, 113.3 (d, $J=6.6$ Hz), 98.3。

[0348] (3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲胺(46)。将3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈(45)(3.7g, 23.2mmol)加入到 NH_4OH (5.0mL)的MeOH(200mL)溶液中。加入活性Raney Ni 2800(6mL新鲜摇动的水中浆液)并将反应混合物置于 H_2 (1个大气压)下并快速搅拌7天。通过硅藻土545真空过滤反应混合物,并真空浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱法纯化,用1-10%MeOH(含有2%浓 NH_4OH 水溶液)/ CH_2Cl_2 的梯度洗脱,得到484mg(3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲胺(46),为棕色固体:MS (m/z) $\text{MH}^+=166$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.14 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=9.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=0.9$ Hz, 2H), 1.96 (br s, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ 142.3 (d, $J=270.4$ Hz), 136.2 (d, $J=5.1$ Hz), 127.4 (d, $J=2.0$ Hz), 122.5, 119.2, 112.5 (d, $J=6.0$ Hz), 107.2。

[0349] 6-溴- N^2 -((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)吡嗪-2,3-二胺(47)。将搅拌着的(3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲胺(46)(468mg, 2.8mmol)、3,5-二溴吡嗪-2-胺(17)(2.2g, 8.5mmol)和 N,N -二异丙基乙胺(2.5mL, 14.4mmol)的无水DMSO(14.0mL)溶液,在 N_2 下120℃加热4天。将反应混合物冷却至室温并在水和EtOAc之间萃取。有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,干燥(CaSO_4),过滤并真空浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用1-10%MeOH(含有2%浓 NH_4OH 水溶液)/ CH_2Cl_2 的梯度洗脱,得到549mg黄棕色固体的6-溴- N^2 -((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)吡嗪-2,3-二胺(47)。通过从沸腾的EtOAc中重结晶来制备分析样品,得到灰白色粉末47:MS (m/z) $\text{MH}^+=337$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.29 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=9.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.02 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ 144.1, 143.7, 143.1, 140.5, 137.3, 137.2, 128.6, 125.8, 124.4, 122.1, 120.2, 117.9, 111.7, 111.6, 42。

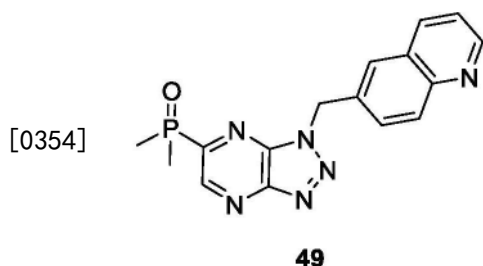
[0350] 6-溴-1-((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]-吡嗪(48)。在0℃下,将亚硝酸钠(80mg, 1.2mmol)在水(1.0mL)中的冷溶液快速加到搅拌着的6-溴- N^2 -((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)吡嗪-2,3-二胺(47)(196mg, 0.6mmol)的10mL乙酸/水(1:1)溶液中。30分钟后,将反应混合物升温至室温,搅拌30分钟,用浓 H_2SO_4 (3滴)处理并在室温下搅拌18小时。将所得溶液冷却,用20%NaOH水溶液将pH值调节至大约10,然后用EtOAc萃取。将有机萃取物干燥(CaSO_4),过滤并真空浓缩,得到142mg 6-溴-1-

((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]-吡嗪(48),呈黄色油状:MS(m/z)MH⁺=348。

[0351] (4-(1-((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(42)。将6-溴-1-((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]-吡嗪(48)(60mg,0.2mmol)、二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(3)(52mg,0.2mmol)、磷酸三钾(181mg,0.9mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯钯(II)二氯甲烷加合物(28mg,0.03mmol)在10mL H₂O/THF混合物(9:1)中的混合物脱气,然后在N₂下加热回流30分钟。将反应混合物冷却至室温,真空浓缩并用硅胶色谱分离,用0-10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到41mg黄色油状物。该产物从MeOH/EtOAc/庚烷的混合物中结晶,得到34mg(4-(1-((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(42),为灰白色粉末:MS(m/z)MH⁺=422;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 9.57(s,1H),8.69(s,1H),8.45(dd,J=8.4,2.0Hz,2H),8.03-7.97(m,2H),7.53(d,J=9.5Hz,1H),7.39(d,J=7.1Hz,1H),7.35-7.32(m,1H),6.12(s,2H),1.73(d,J=13.4Hz,6H)。

[0352] 实施例18

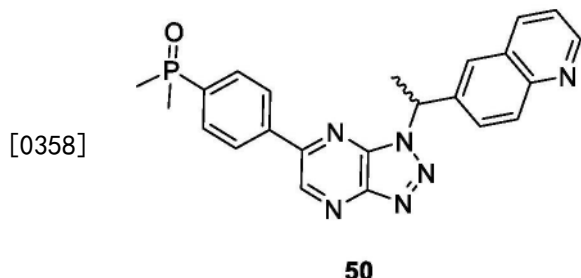
[0353] 二甲基(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)氧化膦(49)



[0355] 通过类似于实施例5的第一步所述的方法制备化合物49,通过用6-((6-溴-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)喹啉(2)代替4-溴-3-氟苯胺(13)得到化合物49,为灰白色粉末:MS(m/z)MH⁺=339;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 9.28(s,1H),8.92(s,1H),8.38(d,J=7.9Hz,1H),8.10(s,1H),8.04(d,J=8.6Hz,1H),7.88(d,J=8.9Hz,1H),7.57-7.54(m,1H),6.27(s,2H),1.84(d,J=13.9Hz,6H)。

[0356] 实施例19

[0357] 二甲基(4-(1-(1-(喹啉-6-基)乙基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)氧化膦(50)

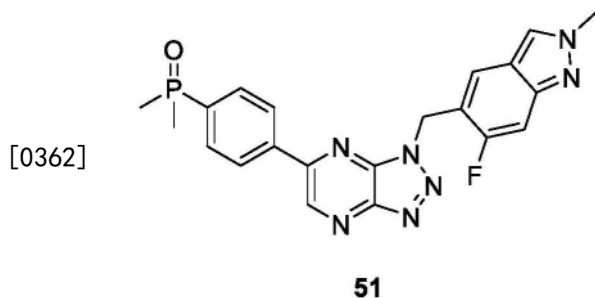


[0359] 通过类似于实施例6所述的方法制备化合物50,通过用1-(喹啉-6-基)乙-1-胺(CAS#151506-20-6)代替咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲胺(16)得到二甲基(4-(1-(1-(喹啉-6-基)乙基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)氧化膦(50),为米黄色固体:MS(m/

$z)MH^+=429$; 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (dd, $J=4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 8.17 (dd, 8.5, 0.9Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.00-7.88 (m, 4H), 7.43 (dd, $J=8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.58 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.81 (d, $J=13.0$ Hz, 6H)。

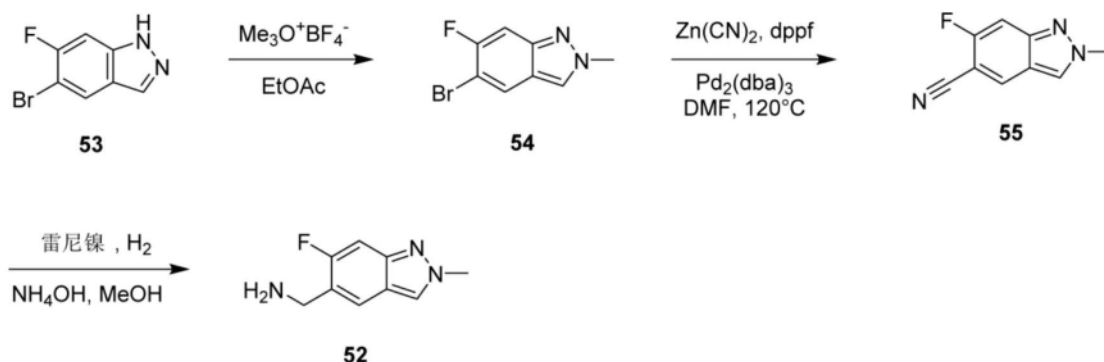
[0360] 实施例20

[0361] (4-(1-((6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(51)



[0363] 所需原料(6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲胺(52)的合成如下方案24所示。

[0364] 方案24



[0366] 5-溴-6-氟-2-甲基-2H-吡唑(54)。在室温下将三甲基氧鎢四氟硼酸(1.0g, 6.5mmol)加入到5-溴-6-氟-1H-吡唑(1.2g, 5.4mmol)的EtOAc(54.0mL)澄清棕色溶液中,同时在 N_2 下搅拌。反应30分钟后出现悬浮液,继续进行反应18小时。随后,将反应混合物在5% $NaHSO_3$ 水溶液和另外的EtOAc之间分配。有机萃取物用饱和NaCl水溶液洗涤、干燥($CaSO_4$)、过滤,并用硅胶色谱分离,用0-100%EtOAc/己烷进行梯度洗脱,得到742mg 5-溴-6-氟-2-甲基-2H-吡唑(54),为橙色固体:MS(m/z) $MH^+=229$ 。

[0367] 6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-甲腈(55)。将氰化锌(384mg, 3.3mmol)、1,1'-二茂铁二基-双(二苯基膦)(37mg, 0.07mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(30mg, 0.03mmol)加入到搅拌着的5-溴-6-氟-2-甲基-2H-吡唑(54)(745mg, 3.3mmol)的无水DMF(10.8mL)中。将反应混合物通过10次抽真空(直到溶剂刚好沸腾)/ N_2 吹扫循环脱气,随后在 N_2 下搅拌的同时在120℃加热。2天后,加入另外的氰化锌(192mg, 1.6mmol)并将反应在120℃下搅拌4天。反应混合物冷却至室温并蒸发至干。残余物通过硅胶色谱纯化,用20-100%EtOAc/己烷进行梯度洗脱,得到701mg 6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-甲腈(55),为浅棕色固体:MS(m/z) $MH^+=176$ 。

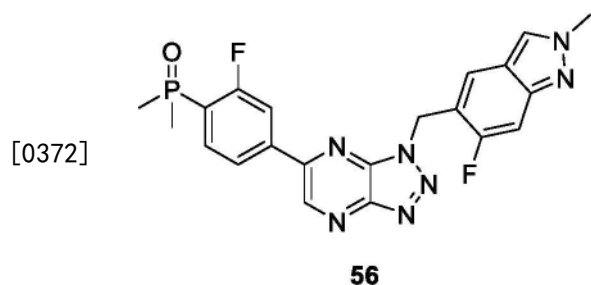
[0368] (6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲胺(52)。将Raney Ni 2800(6mL新鲜摇动的水中浆液)加入到6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-甲腈(55)(701mg, 3.3mmol)的浓 NH_4OH 水溶液(30mL)和MeOH(130mL)的溶液中,同时在 N_2 下室温搅拌。然后在大气压下用 H_2 鼓泡反应混合物,在室

温下搅拌30分钟,通过硅藻土545垫过滤。真空浓缩澄清的无色滤液,并通过硅胶色谱法纯化残余物,用1-10%MeOH(含有2%浓NH₄OH水溶液)/CH₂Cl₂的梯度洗脱,得到340mg (6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲胺(52)为灰白色固体:MS(m/z)MH⁺=180;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.32(s,1H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.26(d,J=11.8Hz,1H),4.13(s,3H),3.78(s,2H),1.83(br s,2H);¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆): δ 160.3(d,J=241.6Hz),147.4(d,J=13.5Hz),127.8(d,J=20.7Hz),125.2,119.9(d,J=7.1Hz),119.2,100.1(d,J=24.2Hz),40.6,40.4。

[0369] (4-(1-((6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(51)。通过类似于实施例6所述的那些方法制备化合物51,用(6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲胺(52)代替咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲胺(16),得到(4-(1-((6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(51)为灰白色固体:MS(m/z)MH⁺=436;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 9.55(s,1H),8.44(s,1H),8.41(dd,J=8.4,2.1Hz,2H),8.03-7.97(m,3H),7.40(d,J=11.5Hz,1H),6.12(s,2H),4.14(s,3H),1.73(d,J=13.4Hz,6H)。

[0370] 实施例21

[0371] (4-(1-((6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(56)

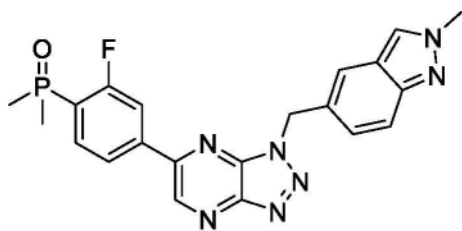


[0373] 通过类似于实施例6所述的方法制备化合物56,用(6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲胺(52)代替咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲胺(16)以及用(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)二甲基氧化膦代替二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(3),得到(2-氟-4-(1-((6-氟-2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)-二甲基氧化膦(56),为浅棕色粉末:MS(m/z)MH⁺454;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 9.58(s,1H),8.44(s,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.25-8.20(m,1H),8.02-7.93(m,2H),7.40(d,J=11.6Hz,1H),6.13(s,2H),4.14(s,3H),1.79(d,J=13.7Hz,6H)。

[0374] 实施例22

[0375] (2-氟-4-(1-((2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(57)

[0376]

**57**

[0377] 通过类似于实施例6所述的方法制备化合物5,用(2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲胺代替咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲胺(16)以及用(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)二甲基氧化膦代替二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(3),得到(2-氟-4-(1-((2-甲基-2H-吡唑-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦(57),为黄色粉末:MS(m/z) MH^+ 436; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.26 (ddd, $J=1.3, 4.1, 11.3$ Hz, 1H), 8.05-7.93 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=1.65, 8.9$ Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.79 (d, $J=13.7$ Hz, 6H)。

[0378] 生化检验

[0379] 试剂

[0380] 反应缓冲液:20mM Hepes (pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 0.02%, Brij35, 0.02mg/mL BSA, 0.1mM Na_3VO_4 , 2mM DTT and 1%DMSO。

[0381] 所需的辅因子被单独添加到每个激酶反应中。

[0382] 化合物处理

[0383] 将测试化合物溶解在100%DMSO中至特定浓度。用Integra Viaflo Assist在DMSO中进行连续稀释。

[0384] 反应步骤

[0385] 1. 在新鲜配制的反应缓冲液中准备好底物。

[0386] 2. 将任何所需的辅因子加入上述底物溶液中。

[0387] 3. 将激酶加入底物溶液中并轻轻混合。

[0388] 4. 通过声学技术(Echo550;纳升范围)将100%DMSO中的化合物加入到激酶反应混合物中,在室温下孵育20分钟。

[0389] 5. 将 ^{33}P -ATP(比活度为10 $\mu Ci/\mu L$)加入反应混合物中以启动反应。

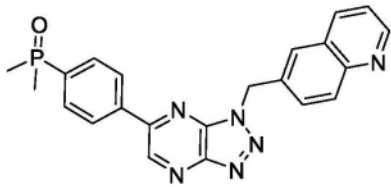
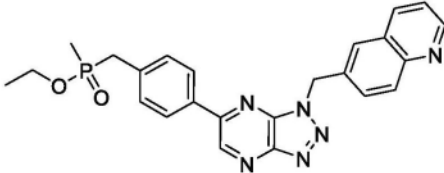
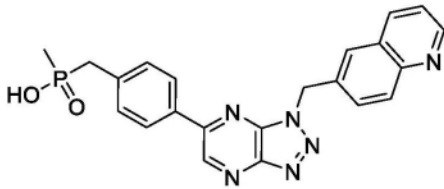
[0390] 6. 在室温下孵育2小时。

[0391] 7. 通过过滤结合法检测放射性。

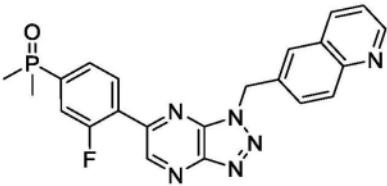
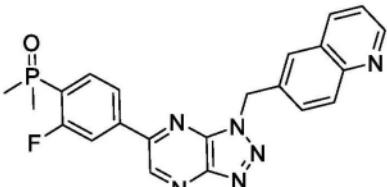
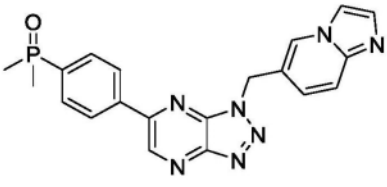
[0392] 8. 激酶活性数据表示为与载体(DMSO)反应相比,测试样品中剩余激酶活性的百分比。使用Prism(GraphPad软件)(表1)获得 IC_{50} 值和曲线拟合。

[0393] 表1. 示例性化合物的生化检验结果

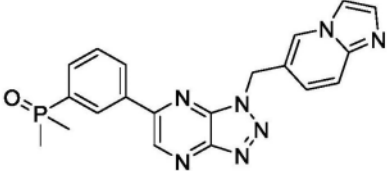
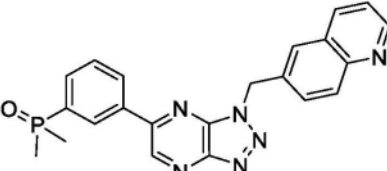
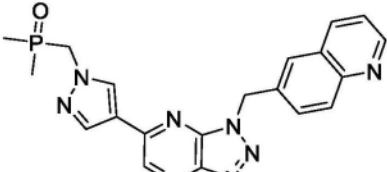
[0394]

编号	化合物	方法 ^a	结构	名称	IC ₅₀ ^b
1	1	A		二 甲 基 (4-(1-(喹 啉 -6- 基 甲 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三 唑 并 [4,5- <i>b</i>] 吡 嗪 -6- 基) 苯 基)氧化膦	+++ +
2	4	A		甲 基 (4-(1-(喹 啉 -6- 基 甲 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三 唑 并 [4,5- <i>b</i>] 吡 嗪 -6- 基) 苄 基) 次 膦 酸 乙 酯	+++ +
3	5	A		甲 基 (4-(1-(喹 啉 -6- 基 甲 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三 唑 并 [4,5- <i>b</i>] 吡 嗪 -6- 基) 苄 基)次膦酸	+++ +

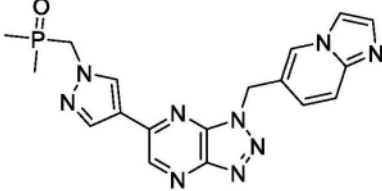
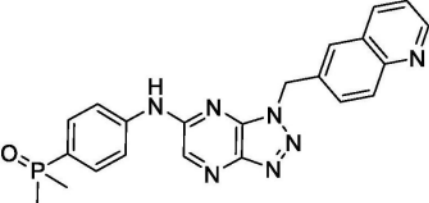
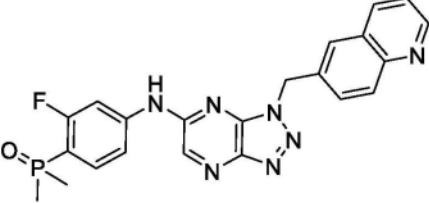
[0395]

编号	化合物	方法 ^a	结构	名称	IC ₅₀ ^b
4	7	A		(3-氟-4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦	+++
5	10	B		(2-氟-4-(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦	+++ +
6	15	C		(4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦	+++ +

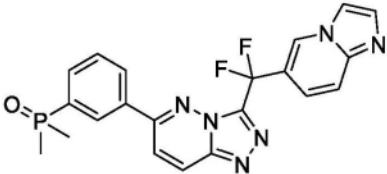
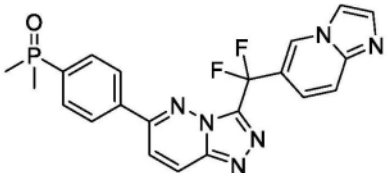
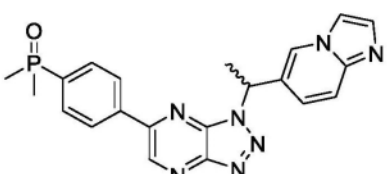
[0396]

编号	化合物	方法 ^a	结构	名称	IC ₅₀ ^b
7	20	C		(3-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)-二甲基氧化膦	+++
8	24	A		二甲基(3-(1-(喹啉-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)氧化膦	+++
9	25	D		二甲基((4-(1-(喹啉-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)氧化膦	++

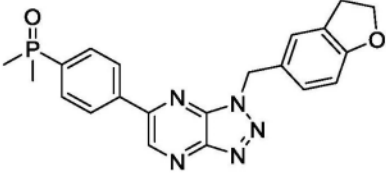
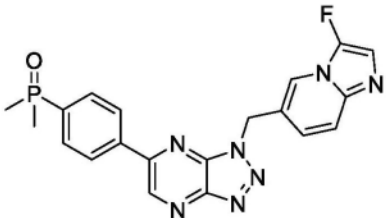
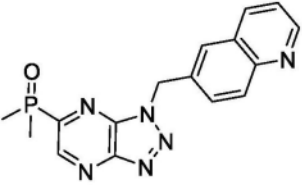
[0397]

编号	化合物	方法 ^a	结构	名称	IC ₅₀ ^b
10	29	D		((4-(1-(咪唑并 [1,2- <i>a</i>])吡啶-6- 基 甲 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三唑并[4,5- <i>b</i>] 吡 嗪 -6- 基)-1 <i>H</i> - 吡 啶 -1-基)甲基)二 甲基氧化膦	++
11	30	E		二 甲 基 (4-((1-(喹啉-6- 基 甲 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三唑并[4,5- <i>b</i>] 吡 嗪-6-基)氨 基)苯基)氧化 膦	+++ +
12	32	F		(2-氟-4-((1-(喹 啉 -6- 基 甲 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三唑并[4,5- <i>b</i>] 吡 嗪-6-基)氨 基)苯基)二甲 基氧化膦	+++ +

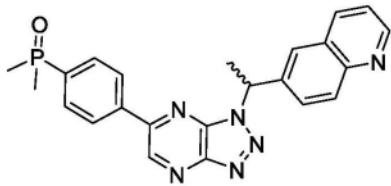
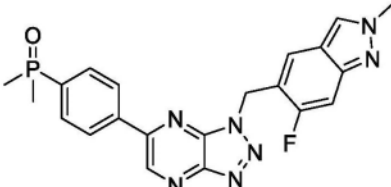
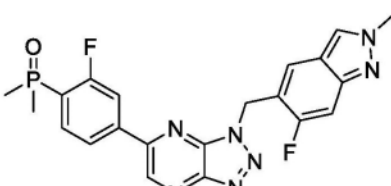
[0398]

编号	化合物	方法 ^a	结构	名称	IC ₅₀ ^b
13	33	G		(3-(3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦	++
14	39	A		(4-(3-(二氟(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦	+
15	40	C		(4-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦	+++ +

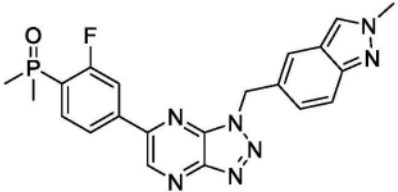
[0399]

编号	化合物	方法 ^a	结构	名称	IC ₅₀ ^b
16	41	A		(4-(1-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦	+++
17	42	C		(4-(1-((3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)苯基)二甲基氧化膦	++
18	49	B		二甲基(1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)氧化膦	+

[0400]

编号	化合物	方法 ^a	结构	名称	IC ₅₀ ^b
19	50	C		二 甲 基 (4-(1-(1-(喹 啉 -6- 基) 乙 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三 唑 并 [4,5- <i>b</i>] 吡 嗪 -6- 基) 苯 基) 氧化膦	+++ +
20	51	C		(4-(1-((6- 氟 -2- 甲基 -2 <i>H</i> - 吲 唑 -5- 基) 甲 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三 唑 并 [4,5- <i>b</i>] 吡 嗪 -6- 基) 苯 基) 二 甲 基 氧 化 膦	+++ +
21	56	C		(2- 氟 -4-(1-((6- 氟 -2- 甲基 -2 <i>H</i> - 吲 唑 -5- 基) 甲 基)-1 <i>H</i> -[1,2,3] 三 唑 并 [4,5- <i>b</i>] 吡 嗪 -6- 基) 苯 基) 二 甲 基 氧 化 膦	+++ +

[0401]

编号	化合物	方法 ^a	结构	名称	IC ₅₀ ^b
22	57	C		(2-氟-4-(1-((2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯基)二甲基氧化膦	+++ +

[0402] ^a所述方法在以下相应的实例中进行了描述:A(实施例1)、B(实施例5)、C(实施例6)、D(实施例9)、E(实施例11)、F(实施例12)、G(实施例13)以及H(实施例20)。^bIC₅₀范围定义为:<10nM=++++;11-20nM=+++;21-100nM=++;1,000-6,000nM=+。

[0403] 上述实施方案和实施例仅用于说明,并不用于限制本发明的范围。基于本公开,对所公开的实施方案的各种改变和修改对于本领域技术人员来说将是显而易见的,并且在不脱离本发明的精神和范围的情况下可以做出这样的改变和修改。引用的所有专利和非专利文献均通过引用整体并入本文,但不承认它们是现有技术。